Aus der Klinischen Abteilung des
Diabetes Forschungsinstituts an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F.A. Gries

# DIE AUSSAGE DES I.V. TOLBUTAMIDTESTES BEI DER DIAGNOSESTELLUNG DES SEKUNDÄRVERSAGENS DER SULFONYLHARNSTOFFTHERAPIE

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

IVAN TRISJONO

1982

Aus der Klinischen Abteilung des
Diabetes Forschungsinstituts an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F.A. Gries

# DIE AUSSAGE DES I.V. TOLBUTAMIDTESTES BEI DER DIAGNOSESTELLUNG DES SEKUNDÄRVERSAGENS DER SULFONYLHARNSTOFFTHERAPIE

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

IVAN TRISJONO

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535716_0068

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Gries

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Zimmermann

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | EINFÜHRUNG | 1 |
| 1.1. | Die Bedeutung des Insulinsekretionsverhaltens im Stimulationstest | 1 |
| 1.2. | Insulinstimulation als Test zur Frage des Sekundärversagens | 2 |
| 1.3. | Beziehung zwischen Insulinsekretion und Blutglucoseabfall | 3 |
| 1.4. | Insulinbedarf in Abhängigkeit von der Insulinsekretion | 4 |
| 2. | FRAGESTELLUNG | 5 |
| 3. | PROBANDEN | 7 |
| 3.1. | Zusammensetzung | 7 |
| 3.2. | Einteilung | 7 |
| 4. | METHODEN | 9 |
| 4.1. | Durchführung | 9 |
| 4.2. | Labormethoden | 9 |
| 4.3. | Auswertung des Testes und statistisches Verfahren | 10 |
| 5. | ERGEBNISSE | 13 |
| 5.1. | Sekundärversager und Nichtsekundärversager | 13 |
| 5.1.1. | Seruminsulin- und Blutglucoseverhalten nach 1g Tolbutamid i.v. | 13 |
| 5.1.2. | Insulinsekretionsverhalten und Blutglucoseabfall bei Sekundärversagern und Nichtsekundärversagern | 16 |
| 5.1.3. | Beziehung zwischen Blutglucoseabfall und Insulinsekretion bei Sekundärversagern und Nichtsekundär-Versagern | 18 |
| 5.1.4. | Zusammenfassung des Vergleichs der Sekundärversager mit den Nichtsekundärversagern | 18 |
| 5.2. | Korrelation zwischen Seruminsulin und Blutglucose | 22 |
| 5.2.1. | Gesamtkollektiv | |
| 5.2.2. | Sekundärversager und Nichtsekundärversager | 22 |
| 5.2.3. | Adipositas und Hyperlipidämie | 22 |

Seite

5.2.4. Adipositas 26
5.2.5. Hyperlipidämie 26
5.2.6. Alter 26
5.3. Zur Fragestellung des Insulinbedarfs in Abhängigkeit von der stimulierbaren Insulinmenge im Test bei Sekundärversagern 34
5.3.1. Korrelation zwischen Seruminsulin und Insulindosis 34
5.3.2. Korrelation zwischen Seruminsulin und Insulindosis bei Unterteilung des Kollektivs nach dem Insulinsekretionsverhalten 34
5.3.3. Korrelation zwischen Seruminsulin und Insulindosis bei Unterteilung des Kollektivs nach Blutglucoseabfall 36
6. DISKUSSION 39
7. ZUSAMMENFASSUNG 48
8. LITERATUR 50

# 1. EINFÜHRUNG

Die Bedeutung des Diabetes mellitus hat Dank des verbesserten Lebensstandards stark zugenommen. Die in der Bevölkerung zu einer der häufigsten zählenden Erkrankungen wird neben genetischen Faktoren durch übermäßige, kalorienreiche Ernährung und Adipositas begünstigt. Viele wissenschaftliche Untersuchungen haben zur Bewältigung dieser Erkrankung einen wesentlichen Beitrag geleistet. Eine sinnvolle Therapie ist dadurch ermöglicht worden.

## 1.1. Die Bedeutung des Insulinsekretionsverhaltens im Stimulationstest

Seit der Einführung der radioimmunologischen Insulinbestimmung haben sich in den letzten Jahrzehnten unsere Kenntnisse der Pathophysiologie des Diabetes mellitus erheblich erweitert. Anhand des Sekretionsverhaltens von Insulin im Stimulationstest lassen sich bei Diabetikern verschiedene Sekretionstypen voneinander unterscheiden (64). Die radioimmunologische Insulinbestimmung gestattet somit zusammen mit einer Reihe klinischer Kriterien, wie Alter und Gewicht der Patienten, Manifestationszeitpunkt und Neigung zur Ketoacidose, den Diabetes mellitus grob in 3 Formen zu unterteilen:

1. den Insulinmangeldiabetes mit fehlender oder unzureichender Insulinsekretion (juveniler Diabetestyp),
2. den sog. "Erwachsenen-Diabetes", wobei die Insulinsekretion nach der Stimulation erheblich verzögert und vermindert ist, und
3. den Diabetes bei Übergewichtigen, bei denen im Gegensatz zu den anderen beiden Formen eine überschießende Insulinsekretion gefunden wird.

Die Krankheitsbilder zu 2. und 3. werden heute als Typ II-Diabetes bezeichnet. Die Unterscheidung der Sekretionstypen

ist von großer Bedeutung, weil sie die Grundlage für eine sinnvolle Therapie darstellt (19, 27, 64).

## 1.2. Insulinstimulation als Test zur Frage des Sekundärversagens

Durch die Entdeckung der Sulfonylharnstoffe (13, 15, 32) konnte die diabetische Stoffwechsellage der Diabetiker vom "Erwachsenentyp" erstmals oral mit gutem Erfolg eingestellt werden. Sulfonylharnstoffe haben heute eine breite klinische Anwendung. Darüberhinaus wurde ein Test zur Prüfung der Sulfonylharnstoff-Wirksamkeit vorgeschlagen, demzufolge ein Blutglucoseabfall von über 30 % nach oraler Gabe von Tolbutamid ein Hinweis für die erfolgversprechende Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist (44). Zur gleichen Zeit wurde der Provokationstest mit 1g Tolbutamid i.v. zur Erkennung der diabetischen Stoffwechsellage empfohlen (43, 59). Die Indikationsstellung der Therapie wurde jedoch im allgemeinen allein aufgrund klinischer Kriterien getroffen, ohne die Insulinreserve zu berücksichtigen. Durch die Entwicklung der Sulfonylharnstoffe der 2. Generation, die mit dem Glibenclamid ihren vorläufigen Abschluß fand, gelang es, einen Teil der Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie als auch der scheinbar "Insulinpflichtigen" weiter oral mit Tabletten zu behandeln (2, 34, 45). Es ist fraglich, ob die Fortführung der oralen Therapie in allen Fällen sinnvoll war. Um eine Entscheidung bei Verdacht auf Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie zu erleichtern, haben manche Kliniker neben der Prüfung der Insulinreserve den Insulinstimulationstest als Test zur Vorhersage verwandt. So sind beispielsweise Tests mit gleichzeitiger Gabe von Glibenclamid und Glucose bekannt (30, 46). Ähnliche Vorhersagetests mit einmaliger Verabreichung von Tolbutamid, Glucagon und Glucose wurden ebenfalls vorgeschlagen (38, 50). Diese Tests

beruhen in ihrer Aussage im Prinzip auf der Insulinmenge, die durch maximale Stimulation noch von den Pankreszellinseln freigesetzt werden kann. Es wurde darauf hingewiesen, daß die Ergebnisse dieser Tests bisweilen zu falschen Aussagen führen können ( 38 ). In Anbetracht neuerer Kenntnisse aus Untersuchungen des Verhaltens von Blutglucose und Seruminsulin im Glucosetoleranztest sollte Seruminsulin, dessen Konzentrationen stärkeren Schwankungen unterliegt als die Blutglucose, mit Zurückhaltung beurteilt werden (23, 26).

## 1.3. Beziehung zwischen Insulinsekretion und Blutglucoseabfall

Es ist bekannt, daß die ständige Einnahme von Sulfonylharnstoffen bei Diaketikern zu einer Senkung der Blutglucose führen kann, obwohl der Insulinspiegel unverändert bleibt oder sogar abnimmt (6, 47, 56). Diese Beobachtung spricht für eine Steigerung der Insulinempfindlichkeit durch die Sulfonylharnstofftherapie. Andererseits wird bei adipösen Diabetikern Hyperinsulinämie festgestellt (12, 39), so daß als wesentliche Teilursache des Diabetes eine Insulinresistenz anzunehmen ist. Es stellt sich also die Frage, inwieweit sich eine Senkung der Blutglucose aus dem Insulinanstieg im Stimulationstest vorhersagen läßt. Es müßte in diesem Falle eine Korrelation zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall bestehen.

Der Diabetes mellitus vom Typ II stellt ein komplexes Krankheitsbild dar, da er mit Adipositas und mit essentieller Hyperlipidämie einhergehen kann (17, 19, 62). Da andererseits erhöhte Serumlipoproteine auch aufgrund der diabetischen Stoffwechsellage gefunden werden (20, 48), ist eine klare Abgrenzung der diabetischen von der essentiellen Hyperlipidämie oft mit Schwierigkeiten verbunden (35, 60). Auch sind die bei Typ II Diabetes und essentieller Hyperlipidämie auftretenden

Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechselstörungen nicht auf die gleichen pathogenetischen Faktoren zurückzuführen (21, 61).

## 1.4. Insulinbedarf in Abhängigkeit von der Insulinsekretion

Sofern ein Patient wegen Sekundärversagen der oralen Antidiabetica auf Insulin umgestellt werden soll, interessiert die Insulindosis, die er zur Erhaltung einer optimalen Stoffwechsellage benötigt. Diese Dosis unterliegt individuellen klinischen Kriterien. Ob die im Stimulationstest gemessene Insulinsekretion eine Vorhersage über den Insulinbedarf erlaubt, bleibt jedoch offen. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß bei Vorliegen einer ß-Zellinsuffizienz als Hauptursache für den pathologischen Kohlenhydratstoffwechsel exogenes Insulin zur Aufrechterhaltung einer physiologischen Stoffwechsellage benötigt wird. So läßt sich annehmen, daß um so mehr exogenes Insulin benötigt wird, je weniger Insulin durch Stimulation aus der Reserve noch freigesetzt werden kann. Bei Hyperinsulinämie und relativer Insulinresistenz, wie sie bei Diabetikern mit Adipositas oder mit essentieller Hyperlipidämie gefunden wurde (10, 12, 22, 31), ist es fraglich, ob diese Annahme berechtigt ist.

## 2. FRAGESTELLUNG

Bei der Frage, ob ein Sekundärversagen der oralen Therapie vorliegt, können wir auf eine Reihe klinischer Parameter, die zur Indikation der notwendigen Insulintherapie herangezogen werden, zurückgreifen. Neben der klinischen Beobachtung der Patienten unter konsequenter Diät und dem Auslaßversuch der oralen Antidiabetika, wird unter anderem auch der i.v. 1g Tolbutamidtest zur Prüfung der Insulinreserve herangezogen. Wir wollen klären, ob eine Beziehung zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall sowie stimulierbarer Insulinreserve und späterem Insulinbedarf bei Sekundärversagern besteht. Außerdem wollen wir mittels der Testergebnisse von Sekundärversagern und Nicht-Sekundärversagern Rückschlüsse ziehen, ob dieser Test zur Indikationsstellung einer notwendigen Insulintherapie bei Verdacht auf Sekundärversagen Hilfestellung ermöglicht. Es werden Testergebnisse von 127 Patienten aus unserer Klinik untersucht. Dabei werden Adipositas und Hyperlipidämie berücksichtigt; eine Klassifizierung des Alters wird vorgenommen, da nach wie vor nicht klar ist, ob die Insulinreserve mit zunehmendem Alter sinkt (9), unverändert bleibt (57), oder sogar erhöht ist, wie manche Autoren berichtet haben (7, 37).

Unsere Arbeit hat demzufolge die Aufgabe, anhand des i.v. 1g Tolbutamidtestes, inbesondere folgende Fragestellungen zu prüfen:

1) Bietet der Test eine Hilfe zur Indikationsstellung der Insulintherapie bei Verdacht auf Sekundärversagen?

2) Besteht eine Korrelation zwischen Seruminsulin und Blutglucoseverhalten bei Typ II-Diabetikern?

3) Besteht eine Beziehung zwischen der zur Behandlung

erforderlichen exogenen Insulindosis und der stimulierbaren Insulinsekretion im Test?

## 3. PROBANDEN

### 3.1. Zusammensetzung

Es handelt sich um Diabetiker, die jahrelang unter oraler Therapie eingestellt waren und aufgrund der Verschlechterung ihrer Stoffwechsellage mit der Frage des Sekundärversagens eingewiesen wurden. Aus diagnostischen Gründen wurde nach einigen Tagen des klinischen Aufenthaltes ein i.v. 1g Tolbutamid-Test durchgeführt. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse, die generell auf Daten des Krankenblattes basiert. Um eine möglichst objektive Auskunft aus dem Test zu erzielen, werden Patienten so ausgewählt, daß andere Erkrankungen, die den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel beeinflussen, wie Hepato- und Nephropathie, Erkrankungen des endokrinen Systems, Malignom, schwere Infektion, enterale Resorptionsstörung, primäre Stoffwechselerkrankungen nicht vorlagen. Außerdem wurde auf Pharmaka geachtet, die die Blutglucosetoleranz, insbesondere beim Vorliegen einer Wechselwirkung mit Sulfonylharnstoffen, beeinflussen (52). Außerdem wurden gesunde, erwachsene normalgewichtige Personen untersucht.

### 3.2. Einteilung

Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Hauptgruppen, Nicht-Sekundärversager und Sekundärversager, unterteilt. Beide Hauptgruppen wurden nach Adipositas, Hyperlipidämie und Alter in weitere Untergruppen eingeteilt.

Alter und Geschlecht: Das Gesamtkollektiv setzt sich zu 28,3 % aus männlichen Patienten und zu 71,7 % aus weiblichen Patienten zusammen. Die Altersverteilung liegt zwischen 40 und 83 Jahren mit einem Mittelwert bei 62 $\pm$ 10,1 Jahren.

Adipositas: Das Vorliegen einer Adipositas wurde nach dem BROCA-Index beurteilt. Der Broca-Index wurde definiert als Istgewicht geteilt durch Sollgewicht nach Broca; Sollgewicht (kg) = Körperlänge (cm) minus 100. Adipositas wurde angenommen, wenn der Broca-Index bei Männern über 1,1 und bei Frauen über 1,0 war.

Hyperlipidämie: Ob bei erhöhten Serumlipidspiegeln eine erhöhte symptomatische diabetische Fettstoffwechselstörung vorlag, oder ob es sich um eine primäre Form der Hyperlipidämie handelte, wurde nicht differenziert.
Die Festlegung der Normwerte für Serumlipide ist schwierig: Es herrscht noch keine Einigkeit über die Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen differieren, wobei allgemein eine zunehmende Serumcholesterinkonzentration mit dem Alter angenommen wird. Bei Triglyceriden ist dies noch umstritten (3, 28, 66). Wir nehmen erhöhte Serumlipide an bei Cholesterin $\geq$ 280 mg/dl und bei Triglycerid > 180 mg/dl.
Eine Hyperlipidämie wurde angenommen, wenn ein Wert oder gleichzeitig beide Werte erhöht waren.

## 4. METHODEN

### 4.1. Durchführung

Der i.v. 1g Tolbutamid-Test wurde wie folgt durchgeführt: Nach dem Einlegen einer Braunüle wurden 250 ml physiologische (0,9 %) NaCl angehängt, um die Braunüle im Laufe des Testes freizuhalten. 1g (20 ml) Tolbutamid (Firma Hoechst) wird dem Patienten i.v. innerhalb einer Minute appliziert. Vor der Injektion und nach 3, 10, 30 und 120 Minuten wurde zur Bestimmung von Blutglucose- und Seruminsulinkonzentration Blut entnommen. Die Patienten blieben bis zum Ende des Testes nüchtern. Der Test wurde nur durchgeführt, wenn der Ausgangswert der Blutglucose > 150 mg/dl war.

### 4.2. Labormethoden

Glucose: Die Bestimmung der Blutglucose wurde nach der Hexokinase-Mikromethode (53) mit Hilfe eines Kinetik-Analyzers (LKB-Bromma) durchgeführt.

Insulin: Seruminsulin (IRI) wurde nach dem Radioimmunoassay bestimmt (67), wobei Seruminsulin und Insulin-$^{125}$J bekannter Konzentration um die Bindung an einen spezifischen Antikörper konkurrieren. Die Antikörper sind durch eine kovalente Bindung an eine sog. "feste Phase" gebunden (65). Die Trennung von gebundenem und ungebundenem Insulin erfolgt durch Zentrifugation. Es wurden die Reagentien der Firma Pharmacia Diagnostics Upsala (Phadebas Insulin-Test) verwandt.

Triglycerid: Die Triglyceridbestimmung erfolgte nach enzymatischer Hydrolyse der Glycerinesterbindung durch Messung des freien Glycerins im optischen Test (63). (Reagentien Boehringer Mannheim).

Cholesterin: Cholesterin wurde durch enzymatische Hydrolyse der Cholesterinester freigesetzt. Dieses Cholesterin wurde sodann enzymatisch bestimmt (33, 49).

4.3. Auswertung des Testes und statistisches Verfahren

Korrelationsberechnung
Zur Beurteilung der Testergebnisse werden folgende Korrelationsberechnungen herangezogen:

1. Maxima-Korrelation
Bei der Maxima-Korrelationsberechnung werden jeweils die Werte von Blutzuckerabfall nach 30 und 120 Minuten und Seruminsulinanstieg nach 3 Minuten sowie der maximale Seruminsulinanstieg (zeitunabhängig) korreliert. Blutzuckerabfall- und Insulinanstiegswerte sind auf die Ausgangswerte bezogen. Die Abbildung 1 zeigt das Blutzucker- und Seruminsulinverhalten bei Gesunden im Tolbutamidtest. Der Blutglucosespiegel sinkt nach der Applikation des Tolbutamids ab, erreicht sein Minimum nach 30 Minuten und nach 120 Minuten bereits wieder seinen Ausgangswert. Der Insulinspiegel zeigt einen raschen Anstieg, sinkt jedoch ebenso rasch wieder in die Nähe seines Ausgangswertes ab, der nach etwa 30 Minuten erreicht wird.

2. Integralflächenkorrelation
Bei der Integralflächenkorrelationsberechnung werden Flächen korreliert, die einerseits von den Blutglucose- und Seruminsulinkurven, andererseits von Geraden, die durch den Ausgangswert gezogen wurden, begrenzt werden.
Bei der Berechnung der Insulinanstiegsfläche wird also die Fläche über dem Insulinbasalwert als positive Fläche berechnet, bei der Blutglucose wird die Fläche unter dem Ausgangswert als positive Fläche berechnet. Zur Berechnung

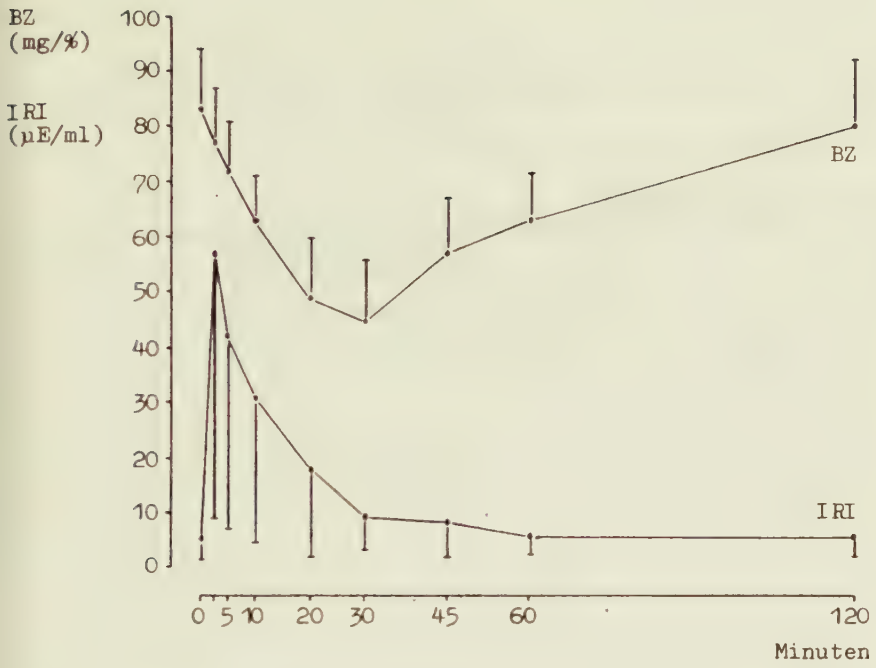


Abbildung 1

Das Seruminsulin- und Blutglucoseverhalten der Gesunden durch eine Insulinstimulation mit 1g Tolbutamid i.v. (n=4).

der Korrelation diente der Computer der Firma Hewlett Packard Typ 9845 B mit dem flexiblen Programmspeicher Typ 9885 M.

Signifikanzberechnung

Beim Vergleich zweier Kollektive wird die Irrtumswahrscheinlichkeit p nach dem Student'schen t-Test bestimmt. Bei p gleich oder kleiner als 0,05 wird eine Differenz zwischen den Mittelwerten zweier Kollektive als signifikant angesehen.

# 5. ERGEBNISSE

## 5.1. Sekundärversager und Nichtsekundärversager

### 5.1.1. Seruminsulin- und Blutglucoseverhalten nach 1g Tolbutamid i.v.

Aus der klinischen Verlaufsbeobachtung ergab sich, daß 54 Patienten von 127, die mit dem i.v.-Tolbutamid-Test untersucht wurden, weiter erfolgreich mit Sulfonylharnstoff behandelt werden konnten. Bei 73 Patienten lag aufgrund des klinischen Verlaufs ein Sekundärversagen vor und es mußte eine Insulintherapie eingeleitet werden. Tabelle 1 zeigt das Seruminsulin- und Blutglucoseverhalten des gesamten Kollektivs (n = 127). Der IRI-Basalwert liegt bei 15,0 uE/ml. Ein maximaler Anstieg wird 3 Minuten nach Applikation des Tolbutamids mit 28,3 µE/ml erreicht. Der IRI-Spiegel fällt verzögert ab und ist nach 120 Minuten wieder auf seinem Ausgangswert angelangt. Der Blutglucoseausgangswert liegt bei 232,5 mg/dl. Innerhalb der ersten 10 Minuten ist kein Blutglucoseabfall zu verzeichnen. Der Blutglucosespiegel sinkt erst nach 30 Minuten und erreicht seinen tiefsten Punkt bei 120 Minuten mit 205,8 mg/dl.

Sekundärversager sowie Nichtsekundärversager sind in Abbildung 2 getrennt dargestellt. Die Blutglucosekurven beider Gruppen verlaufen parallel jedoch auf unterschiedlichem Niveau. Der Unterschied der Mittelwerte ist signifikant ($p < 0{,}001$). In beiden Gruppen fällt der Blutglucosespiegel nur verzögert bis zum Minimum bei 120 Minuten ab. Versager zeigen einen höheren Wert (259 mg/dl) als Nichtversager (197 mg/dl). Ebenso zeigt das Seruminsulin bei beiden Gruppen eine ähnliche Verlaufskurve, jedoch ebenfalls auf unterschiedlichem Niveau ($p < 0{,}005$). Bei den

| | | Gesamtkollektiv | Keine Umstellung auf Insulin | Umstellung auf Insulin |
|---|---|---|---|---|
| n | | 127 | 54 | 73 |
| M / W | | 34 / 93 | 19 / 35 | 15 / 58 |
| Alter | | 62,8 ± 10,1 | 61,4 ± 10,9 | 63,8 ± 9,4 |
| Jahre | | 40 - 83 | 40 - 83 | 42 - 80 |
| Diabetes-Dauer (J.) | | 9,5 ± 5,6 | 8,5 ± 5,2 | 10,2 ± 5,8 |
| Grosse (cm) | | 161,7 ± 8,0 | 163 ± 7,9 | 160,8 ± 8,1 |
| Vor dem Test | Gewicht (Kg) | 69,6 ± 14,0 | 75,6 ± 13,0 | 65,1 ± 13,1 |
| | Adipositas (mit/ohne) | 79 / 48 | 42 / 12 | 37 / 36 |
| | Triglycerid (mg%) | 337,8 ± 381,6 | 428,3 ± 523,8 | 271 ± 205,3 |
| | Cholesterin -"- | 260,9 ± 90,3 | 271,7 ± 124,2 | 252,9 ± 52,5 |
| | BZ-Tagesprofil -"- | 259,0 ± 70,6 | 217,3 ± 60,1 | 289,8 ± 61,7 |
| i. v. 1 g Tolbutamid-Test | Blutglucose (mg%) 0' | 232,5 ± 55,8 | 197,0 ± 49,8 | 259,1 ± 44,4 |
| | 3' | 234,0 ± 56,5 | 197,8 ± 50,7 | 260,8 ± 44,7 |
| | 10' | 233,0 ± 55,7 | 197,6 ± 49,9 | 259,4 ± 44,3 |
| | 30' | 227,8 ± 55,1 | 190,9 ± 49,1 | 255,1 ± 42,1 |
| | 120' | 205,8 ± 56,0 | 169,7 ± 45,2 | 232,8 ± 47,2 |
| | IRI (µE/ml) 0' | 15,0 ± 11,9 | 19,0 ± 15,5 | 12,1 ± 7,1 |
| | 3' | 28,3 ± 25,2 | 36,8 ± 31,1 | 22,1 ± 17,2 |
| | 10' | 25,6 ± 19,6 | 31,6 ± 23,2 | 21,2 ± 15,3 |
| | 30' | 20,7 ± 14,5 | 25,2 ± 16,6 | 17,4 ± 11,9 |
| | 120' | 18,8 ± 14,0 | 23,2 ± 16,7 | 15,6 ± 10,5 |
| Vor der Entlassung | Gewicht (Kg) | 67,1 ± 12,2 | 72,1 ± 11,7 | 63,4 ± 11,4 |
| | Adipositas (mit/ohne) | 73 / 54 | 40 / 14 | 33 / 40 |
| | Triglycerid (mg%) | 161,6 ± 67,5 | 167,2 ± 73,0 | 156,5 ± 62,4 |
| | Cholesterin -"- | 200,1 ± 42,7 | 191,0 ± 37,9 | 208,3 ± 45,3 |
| | BZ-Tagesprofil -"- | 143,5 ± 28,5 | 135,8 ± 30,8 | 149,2 ± 25,0 |
| Insulindosis zur Behandlung (IE) | | - | 0 | 37,1 ± 19,5 |

Tabelle 1 : Seruminsulin und Blutglucose beim i.v. 1g Tolbutamid-Test beim Gesamtkollektiv, bei Nicht- und bei Sekundärversagern. Sowie Körpergewicht, Serumlipid und Blutzucker Tagesprofil vor dem Test und vor der Entlassung.

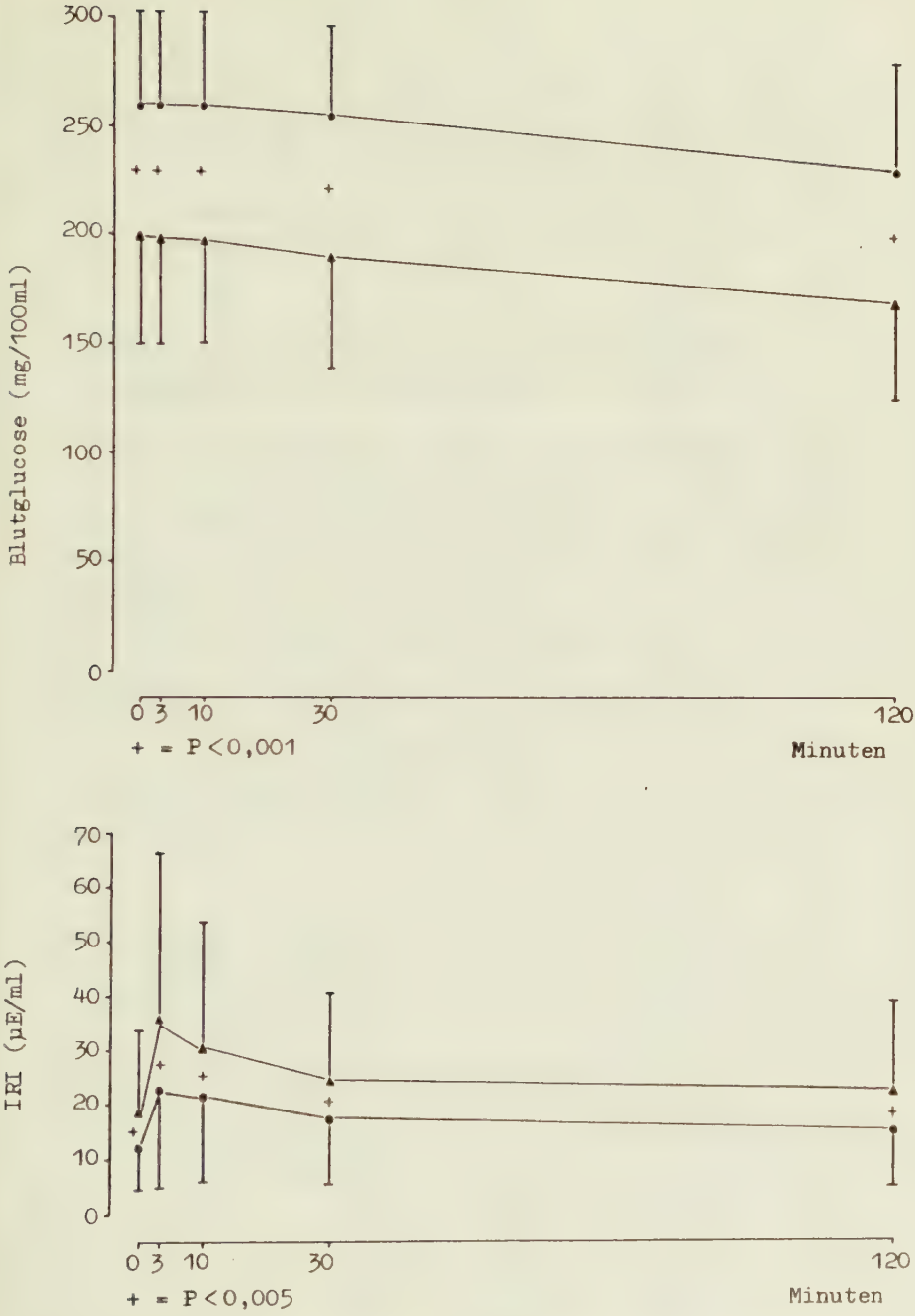


Abb. 2 : Blutglucoseverhalten in Relation zum Plasmainsulin beim i.v. 1g Tolbutamid-Test.

●——● Sekundärversagen n = 73

▲——▲ Kein Sekundärversagen n = 54

Sekundärversagern liegen der Basalwert (12,1 uE/ml) und das Maximum (22,1 uE/ml) niedriger als bei den Nichtversagern, die einen Basalwert von 19,0 uE/ml und ein Maximum von 36,8 uE/ml aufweisen. Bei 120 Minuten kehrt der IRI-Spiegel bei beiden Gruppen auf den Ausgangswert zurück.

### 5.1.2. Insulinsekretionsverhalten und Blutglucoseabfall bei Sekundärversagern und Nichtsekundärversagern

Um die Ergebnisse des Testes von Sekundärversagern und Nichtsekundärversagern näher zu analysieren, wird das Ausmaß des Blutglucoseabfalls und des Insulinanstiegs in Klassen unterteilt und verglichen, ob sich Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben (Tabelle 2). Bei Unterteilung nach Höhe des Blutglucoseabfalls bei 30 Minuten zeigt sich, daß bei Sekundärversagern und Nichtsekundärversagern die Verteilung in die Gruppen mit einem Abfall der Blutglucose bis 20, 21-40, $\geq$ 40 mg/dl gleich ist. Wird diese Gruppeneinteilung nach dem Blutglucoseabfall bei 120 Minuten vorgenommen, dann findet man bei den Nichtsekundärversagern in der Gruppe bis 20 mg/dl Abfall 40,7 %, bei den Sekundärversagern jedoch nur 27,3 %.

Bei Unterteilung nach dem IRI-Anstieg bei 3 Minuten finden sich in der Gruppe der Nichtsekundärversager 14,8 %, die keinen Insulinanstieg zeigen, in der Gruppe der Sekundärversager hingegen 27,4 %, die keinen Insulinanstieg zeigen. Ähnlich sind die Verhältnisse bei Unterteilung in Gruppen nach dem maximalen IRI-Anstieg. Bei Unterteilung nach IRI-Integralflächen fällt bei den Sekundärversagern eine größere Häufung in den Gruppen mit kleineren Integralflächen auf als bei den Nichtsekundärversagern.

| | Keine Umstellung auf Insulin n=54 | | | | | Umstellung auf Insulin n=73 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BZ-Abfall 30' (mg%) | bis 20 | | 21 - 40 | | ab 41 | bis 20 | | 21 - 40 | | ab 41 |
| n | 51 | | 2 | | 1 | 69 | | 3 | | 1 |
| % | 94,4 | | 3,7 | | 1,8 | 94,5 | | 4,1 | | 1,3 |
| BZ-Abfall 120' (mg%) | bis 20 | | 21 - 40 | | ab 41 | bis 20 | | 21 - 40 | | ab 41 |
| n | 22 | | 23 | | 9 | 20 | | 38 | | 15 |
| % | 40,7 | | 42,5 | | 16,6 | 27,3 | | 52 | | 20,5 |
| IRI-Anstieg 3' (µE/ml) | 0 < | 1-10 | 11-20 | 21-30 | ab 31 | 0 < | 1-10 | 11-20 | 21-30 | ab 31 |
| n | 8 | 14 | 15 | 8 | 9 | 20 | 23 | 18 | 6 | 6 |
| % | 14,8 | 25,9 | 27,8 | 14,8 | 16,6 | 27,4 | 31,5 | 24,6 | 8,2 | 8,2 |
| Max. IRI-Anstieg (Zeitl. unabh.) (µE/ml) | 0 < | 1-10 | 11-20 | 21-30 | ab 31 | 0 < | 1-10 | 11-20 | 21-30 | ab 31 |
| n | 3 | 16 | 11 | 14 | 10 | 8 | 28 | 19 | 9 | 9 |
| % | 5 | 29,6 | 20,3 | 25,9 | 18,5 | 10,9 | 38,3 | 26 | 12,3 | 12,3 |
| IRI-Integralfläche (0-120') | 0-1300 | 1300-2400 | 2400-4800 | ab 4800 | | 0-1300 | 1300-2400 | 2400-4800 | ab 4800 | |
| n | 8 | 16 | 22 | 8 | | 22 | 28 | 17 | 6 | |
| % | 14,8 | 29,6 | 40,7 | 14,8 | | 30,1 | 38,3 | 23,2 | 8,2 | |

Tabelle 2 : Belastungstest mit 1g Tolbutamid i.v. bei Patienten mit Verdacht auf Sekundärversagen. Früher (BZ-Abfall 30') und gesamter Blutzuckerabfall (BZ-Abfall 120'), sowie früher (IRI-Anstieg 3'), maximaler Insulinanstieg (Max. IRI-Anstieg) und gesamte Insulinsekretion (IRI-Intergralfläche 0-120').

### 5.1.3. Beziehung zwischen Blutglucoseabfall und Insulinsekretion bei Sekundärversagern und Nichtsekundärversagern

Die Tabellen 3, 4 und 5 zeigen die Korrelationen zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall. Es wurden sowohl die Korrelationen der Maxima als auch der Integralflächen geprüft und eine Aufteilung nach der Höhe des Blutglucoseabfalls sowie nach dem maximalen IRI-Anstieg und der IRI-Integralfläche durchgeführt. Die Ergebnisse sind bei beiden Gruppen auch hier auffallend ähnlich. Die Korrelationen sind in beiden Gruppen mit 2 Ausnahmen nicht signifikant. Es besteht lediglich eine signifikante Korrelation bei Sekundärversagern zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall im Test, wenn IRI mehr als 21 bzw. 31 uE/ml ansteigt.

### 5.1.4. Zusammenfassung des Vergleichs der Sekundärversager mit den Nichtsekundärversagern

- Zwischen Sekundärversagern und Nichtsekundärversagern bestehen signifikante Unterschiede der Insulinsekretion und der mittleren Nüchternblutglucose.
- Bei Sekundärversagern und Nichtsekundärversagern ist der Blutglucoseabfall und der Insulinanstieg im Test ähnlich. Ein fehlender Anstieg des Insulins kommt bei Sekundärversagern jedoch doppelt so häufig vor wie bei Nichtsekundärversagern. Ein IRI-Anstieg über 21 uE/ml ist hingegen bei Nichtsekundärversagern doppelt so häufig wie bei Sekundärversagern.

| | Keine Umstellung auf Insulin n=54 | | | Umstellung auf Insulin n=73 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BZ-Abfall b. 120' (mg%) | bis 20 | 21-40 | ab 41 | bis 20 | 21-40 | ab 41 |
| n / % | 22/40,7 | 23/42,5 | 9/16,6 | 20/27,4 | 38/52 | 15/20,5 |
| P<0,05 wenn r ≥ | 0,4227 | 0,4132 | 0,6664 | 0,4438 | 0,3202 | 0,5139 |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg 3' | 0,1131 | 0,09 | 0,2573 | 0,09 | -0,2812 | 0,2897 |
| -"- 120' zu -"- 3' | 0,4175 | 0,02 | 0,4054 | 0,1409 | 0,02 | -0,3244 |
| -"- 30' zu -"- Max. | 0,1248 | 0,04 | 0,2422 | -0,4098 | -0,3273* | 0,1742 |
| -"- 120' zu -"- Max. | 0,3735 | 0,07 | 0,3728 | 0,1127 | 0,08 | 0,07 |
| Integralfläche 0-120': BZ zu IRI | 0,3328 | 0,03 | 0,4787 | -0,2456 | -0,2176 | 0,3441 |

* : Signifikant

Tabelle 3 : Korrelationen zwischen Blutglucoseabfall und Seruminsulinanstieg beim i.v. 1g Tolbutamidtest. Die Gruppierung innerhalb der Nicht- und Sekundärversagen erfolgt nach dem Blutglucoseabfall am Ende des Testes (120').

| | Keine Umstellung auf Insulin n=54 | | | | | Umstellung auf Insulin n=73 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Max. IRI-Anstieg(Zeit unabh.)µE/ml | 0 ⩽ | 1-10 | 11-20 | 21-30 | ab 31 | 0 ⩽ | 1-10 | 11-20 | 21-30 | ab 31 |
| n | 3 | 16 | 11 | 14 | 10 | 8 | 28 | 19 | 9 | 9 |
| % | 5 | 29,6 | 20,3 | 25,9 | 18,5 | 10,9 | 38,3 | 26 | 12,3 | 12,3 |
| P< 0,05 wenn r⩾ | 0,9969 | 0,4973 | 0,6021 | 0,5324 | 0,6319 | 0,7067 | 0,3739 | 0,4555 | 0,6664 | 0,6664 |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg 3' | - | 0,2890 | -0,3586 | 0,3475 | 0,005 | 0,2685 | 0,2061 | 0,1369 | 0,1600 | 0,1574 |
| BZ-Abfall 120' zu IRI-Anstieg 3' | - | 0,4857 | -0,4322 | 0,4809 | -0,1163 | 0,1015 | 0,1653 | 0,1596 | -0,1109 | 0,01 |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg Max. | - | 0,2289 | 0,05 | 0,2528 | -0,1147 | 0,2787 | 0,1991 | 0,02 | -0,4366 | 0,1229 |
| BZ-Abfall 120' zu IRI-Anstieg Max. | - | 0,4414 | 0,07 | -0,1528 | -0,2927 | 0,07 | 0,2696 | 0,1212 | 0,2834 | 0,03 |
| Integralfläche 0-120' : BZ zu IRI | - | 0,1792 | 0,2561 | -0,1773 | 0,06 | -0,2362 | 0,2674 | 0,06 | 0,6468 | 0,7034* |

* : Signifikant

Tabelle 4 : Korrelationen zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall beim i.v. 1g Tolbutamid-Test. Die Gruppierung innerhalb der Nicht- und Sekundärversager erfolgt nach dem maximalen (Zeit unabhängig) IRI-Anstieg im Test.

| | Keine Umstellung auf Insulin n = 54 | | | | Umstellung auf Insulin n = 73 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IRI-Intergralfläche 0-120'** | 0-1300 | 1300-2400 | 2400-4800 | ab 4800 | 0-1300 | 1300-2400 | 2400-4800 | ab 4800 |
| n | 8 | 16 | 22 | 8 | 22 | 28 | 17 | 6 |
| % | 14,8 | 29,6 | 40,7 | 14,8 | 30,1 | 38,3 | 23,2 | 8,2 |
| P < 0,05 wenn r > | 0,7067 | 0,4972 | 0,4227 | 0,7067 | 0,4227 | 0,3739 | 0,4821 | 0,8114 |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg 3' | 0,6420 | 0,1772 | 0,2514 | 0,2299 | 0,02 | 0,04 | 0,1178 | 0,5070 |
| -"- 120' zu -"- 3' | 0,6332 | 0,3553 | 0,2951 | 0,1447 | 0,05 | 0,2752 | 0,1765 | -0,6685 |
| -"- 30' zu -"- Max. | 0,3324 | 0,1999 | 0,2752 | 0,1522 | 0,09 | 0,09 | -0,2551 | -0,7350 |
| -"- 120' zu -"- Max. | 0,2699 | 0,3921 | 0,3565 | 0,02 | 0,1784 | 0,3062 | -0,1112 | -0,5637 |
| Integralfläche 0-120':BZ zu IRI | 0,5202 | 0,02 | 0,4117 | 0,02 | 0,2014 | -0,1797 | 0,06 | 0,6015 |

* : Signifikant **: uE x $ml^{-1}$ x Min.

Tabelle 5 : Korrelationen zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall beim i.v. 1g Tolbutamid-Test. Die Gruppierung der Nicht- und Sekundärversager erfolgt nach der IRI-Intergralfläche 0-120'.

## 5.2. Korrelation zwischen Seruminsulin und Blutglucose

### 5.2.1. Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv der Patienten mit Verdacht auf Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie liegen signifikante Korrelationen zwischen IRI-Anstieg 3 Minuten und Blutglucoseabfall 30 Minuten, zwischen IRI-Anstieg 3 Minuten und Blutglucoseabfall 120 Minuten, IRI-Anstieg Maximum und Blutglucoseabfall 120 Minuten sowie zwischen den Integralflächen der IRI-Kurve und der Blutglucoseabfallskurve vor (Tabelle 6).

### 5.2.2. Sekundärversager und Nichtsekundärversager

Die signifikanten Korrelationen, die beim Gesamtkollektiv gefunden worden sind, lassen sich auch bei Nichtsekundärversagern bestätigen. Bei Sekundärversagern sind die Korrelationen schwächer und nur für die Beziehung zwischen IRI-Anstieg 3 Minuten und Blutglucoseabfall 120 Minuten sowie zwischen IRI-Anstieg Maximum und Blutglucoseabfall 120 Minuten signifikant (Tabelle 6).

### 5.2.3. Adipositas und Hyperlipidämie

Adipositas und Hyperlipoproteinämie gelten als Ursachen einer Insulinunterempfindlichkeit ("Resistenzfaktoren"). Bei Nichtsekundärversagern, die eine Adipositas und zugleich eine Hyperlipidämie aufweisen, bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen Insulinanstieg und Blutglucoseabfall (Tabelle 7). Das Verhalten des Seruminsulins und der Blutglucose zeigt Abbildung 3. Eine "Hyperinsulinämie" bei Adipositas und Hyperlipidämie wird bestätigt. Insgesamt weisen sowohl bei Sekundärversagern als auch bei Nichtsekundärversagern adipöse Patienten mit

| | Gesamtkollektiv | Keine Umstellung auf Insulin | Umstellung auf Insulin |
|---|---|---|---|
| n | 127 | 54 | 73 |
| P < 0,05 wenn r > | 0,1743 | 0,2681 | 0,2303 |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg 3' | 0,1882 * | 0,2897 * | 0,07 |
| BZ-Abfall 120' zu IRI-Anstieg 3' | 0,2935 * | 0,3841 * | 0,2313 * |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg Max. | 0,1265 | 0,2647 | 0,003 |
| BZ-Abfall 120' zu IRI-Anstieg Max. | 0,2892 * | 0,3467 * | 0,2597 * |
| Integralfläche 0-120' : BZ zu IRI | 0,2324 * | 0,2805 * | 0,2002 |

* : Signifikant

Tabelle 6 : Korrelationen zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall beim i.v. 1g Tolbutamid-Test des Gesamtkollektivs, der Sekundärversager und Nichtsekundärversager.

| | Keine Umstellung auf Insulin | | | Umstellung auf Insulin | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Gesamt-kollektiv | ♂ HLP ♂ Adipositas | HLP Adipositas | Gesamt-kollektiv | ♂ HLP ♂ Adipositas | HLP Adipositas |
| n / % | 54 | 8 / 14,8 | 33 / 61,1 | 73 | 27 / 36,9 | 17 / 23,2 |
| Broca (%) | + 16,4 | - 7,0 | + 23,9 | + 5,4 | - 13,4 | + 19,1 |
| Triglycerid (mg%) | 428 ± 523 | 158 ± 54 | 434 ± 299 | 271 ± 205 | 149 ± 54 | 494 ± 260 |
| Cholesterin (mg%) | 271 ± 124 | 197 ± 39 | 278 ± 64 | 253 ± 52 | 227 ± 32 | 301 ± 51 |
| P < 0,05 wenn r ⩾ | 0,2681 | 0,7067 | 0,3440 | 0,2303 | 0,3809 | 0,4821 |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg 3' | 0,2897 * | 0,009 | 0,3218 | 0,07 | 0,01 | 0,2030 |
| -"- 120' zu -"- 3' | 0,3841 * | 0,4388 | 0,3219 | 0,2313 * | 0,3392 | 0,4998 * |
| -"- 30' zu -"- Max. | 0,2647 | 0,04 | 0,2895 | 0,003 | 0,2036 | 0,1273 |
| -"- 120' zu -"- Max. | 0,3467 * | 0,4168 | 0,2593 | 0,2597 * | 0,5111 * | 0,5780 * |
| Integralfläche 0-120': BZ zu IRI | 0,2805 * | 0,3042 | 0,2072 | 0,2002 | 0,3680 | 0,5605 * |

* : Signifikant

Tabelle 7 : Korrelationen zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall bei Patienten ohne und mit Sekundärversagen. Die Gruppierung der Patienten erfolgt unter Berücksichtigung von Adipositas und Serumlipiden.

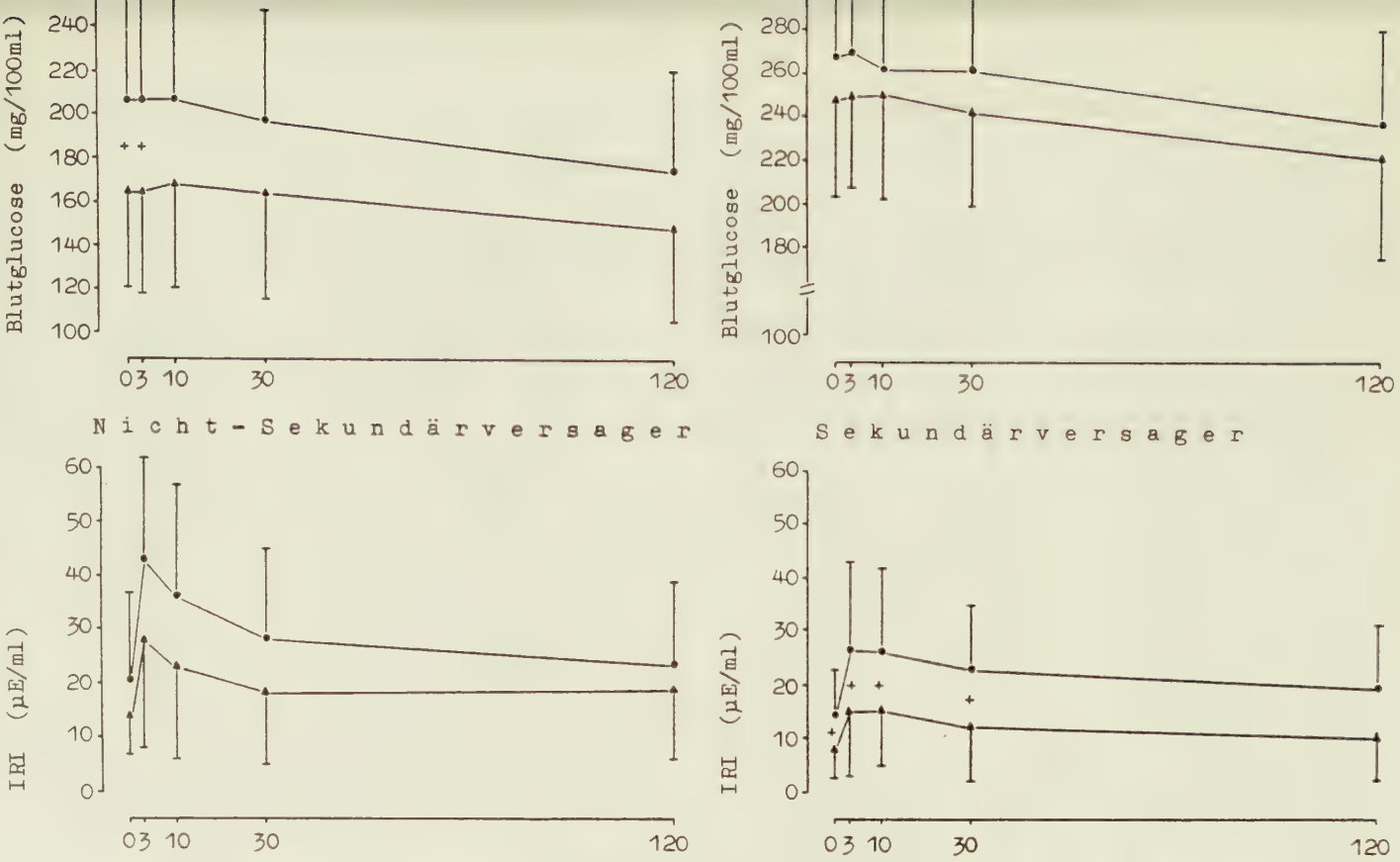


Abb. 3 : • Adipositas + Hyperlipidämie n = 33 • n = 17

▲ Keine " + " n = 8 ▲ n = 27 + : P<0,05

Blutzucker- und Seruminsulinverhalten nach i.v. 1g Tolbutamid

Hyperlipidämie höhere Blutglucosewerte, höhere IRI-Basalwerte und einen stärkeren IRI-Anstieg als Patienten ohne diese Merkmale auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied des Seruminsulins ($p < 0,05$) besteht jedoch nur bei Sekundärversagern. Sekundärversager weisen unabhängig vom Vorliegen einer Adipositas und Hyperlipidämie wesentlich höhere Blutglucosewerte auf.

### 5.2.4. Adipositas

Der Einfluß der Adipositas geht aus den Daten der Tabelle 8 und Abbildung 4 hervor. Ein deutlich höherer Basalwert und Anstieg des IRI bei Adipösen als bei Nichtadipösen ist erwartungsgemäß zu erkennen. Der Unterschied der Mittelwerte ($p < 0,05$) ist nur bei den Sekundärversagern signifikant. Die Blutglucose ist ebenfalls bei Adipösen höher. Signifikante Korrelationen werden einerseits bei Nichtsekundärversagern nur unter Adipösen und andererseits bei Sekundärversagern nur unter Nichtadipösen gefunden.

### 5.2.5. Hyperlipidämie

Bei Patienten ohne und mit Sekundärversagen werden signifikante Korrelationen zwischen IRI-Anstieg und Blutglucoseabfall nur bei Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie gefunden (Tabelle 9). Die Abbildung 5 zeigt die Verlaufskurve von IRI und Blutglucose. Die Werte von IRI und Blutglucose der Patienten mit Hyperlipoproteinämie liegen höher als diejenigen der Patienten, die normale Triglycerid- und Cholesterinwerte haben. Die Unterschiede sind aber nicht signifikant.

### 5.2.6. Alter

Die Ergebnisse der weiteren Untersuchung unter Berück-

| | Keine Umstellung auf Insulin | | | Umstellung auf Insulin | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Gesamt-Kollektiv | ∅ Adipositas | Adipositas | Gesamt-kollektiv | ∅ Adipositas | Adipositas |
| n / % | 54 | 12 / 22,2 | 42 / 77,7 | 73 | 36 / 49,3 | 37 / 50,6 |
| Gewicht (Kg) | 75,6 ± 13,0 | 67,6 ± 11,7 | 77,9 ± 12,5 | 65,1 ± 13,1 | 57,2 ± 9,0 | 72,9 ± 11,7 |
| Größe (cm) | 163,0 ± 7,9 | 168,1 ± 8,2 | 161,7 ± 7,1 | 160,8 ± 8,1 | 162,3 ± 8,1 | 159,2 ± 7,9 |
| Broca (%) | + 16,4 | - 7,9 | + 23,4 | + 5,4 | - 11,6 | + 22,0 |
| P < 0,05 wenn r ≥ | 0,2681 | 0,5760 | 0,3044 | 0,2303 | 0,3291 | 0,3246 |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg 3' | 0,2897 * | 0,06 | 0,3078 * | 0,07 | 0,1825 | 0,05 |
| -"- 120' zu -"- 3' | 0,3841 * | 0,3761 | 0,3055 * | 0,2313 * | 0,3049 | 0,2521 |
| -"- 30' zu -"- Max. | 0,2647 | 0,002 | 0,2727 | 0,003 | 0,2883 | -0,1571 |
| -"- 120' zu -"- Max. | 0,3467 * | 0,3603 | 0,2913 | 0,2597 * | 0,4709 * | 0,2276 |
| Integralfläche 0-120':BZ zu IRI | 0,2805 * | 0,2415 | 0,2320 | 0,2002 | 0,4566 * | 0,1798 |

* : Signifikant

Tabelle 8 : Korrelationen zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall bei Patienten ohne und mit Sekundärversagen unter Berücksichtigung der Adipositas.

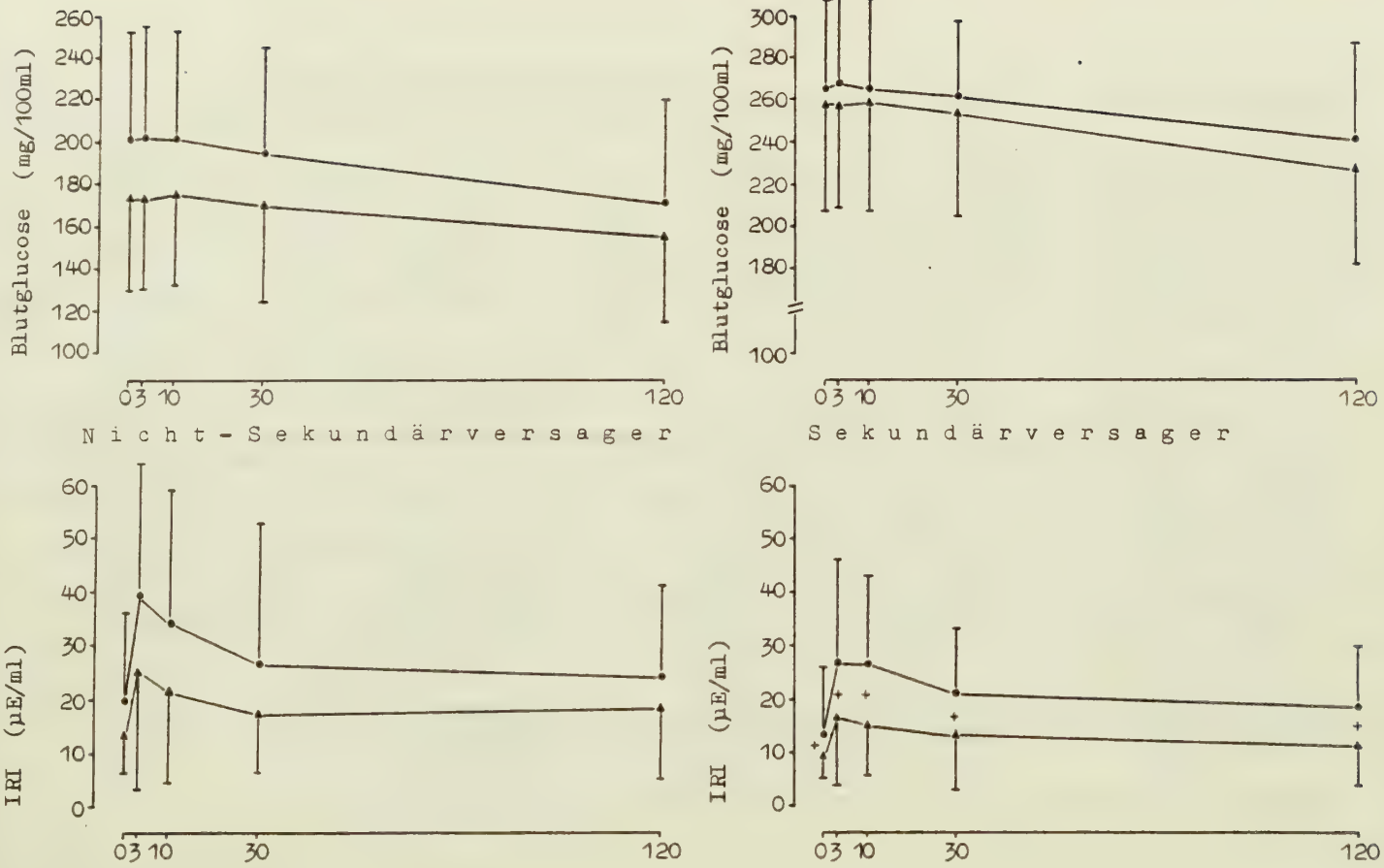


Abb. 4 : • Adipositas n = 42 • n = 37
▲ Keine Adipositas n = 12 ▲ n = 36 + : P < 0,05

Blutzucker- und Seruminsulinverhalten nach i.v. 1g Tolbutamid

| | Keine Umstellung auf Insulin | | | Umstellung auf Insulin | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Gesamt-kollektiv | ⌀ HLP | HLP | Gesamt-kollektiv | ⌀ HLP | HLP |
| n / % | 54 | 17 / 31,5 | 37 / 68,5 | 73 | 47 / 64,3 | 26 / 35,6 |
| Triglycerid (mg%) | 428 ± 523 | 167 ± 31 | 548 ± 596 | 271 ± 205 | 169 ± 52 | 455 ± 241 |
| Chelesterin (mg%) | 271 ± 124 | 202 ± 52 | 303 ± 134 | 253 ± 52 | 226 ± 35 | 300 ± 45 |
| P < 0,05 wenn r ⩾ | 0,2681 | 0,4821 | 0,3246 | 0,2303 | 0,2875 | 0,3882 |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg 3' | 0,2897 * | 0,07 | 0,3571 * | 0,07 | 0,01 | 0,2471 |
| -"- 120' zu -"- 3' | 0,3841 * | 0,3728 | 0,3503 * | 0,2313 * | 0,1847 | 0,4012 * |
| -"- 30' zu -"- Max. | 0,2647 | 0,03 | 0,3289 * | 0,003 | -0,1060 | 0,2280 |
| -"- 120' zu -"- Max. | 0,3467 * | 0,4164 | 0,2980 | 0,2597 * | 0,2139 | 0,4777 * |
| Integralfläche 0-120':BZ zu IRI | 0,2805 * | 0,2881 | 0,2426 | 0,2002 | 0,05 | 0,4803 * |

* : Signifikant

Tabelle 9 : Korrelationen zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall bei Patienten ohne und mit Sekundärversagen unter Berücksichtigung des Serumlipids.

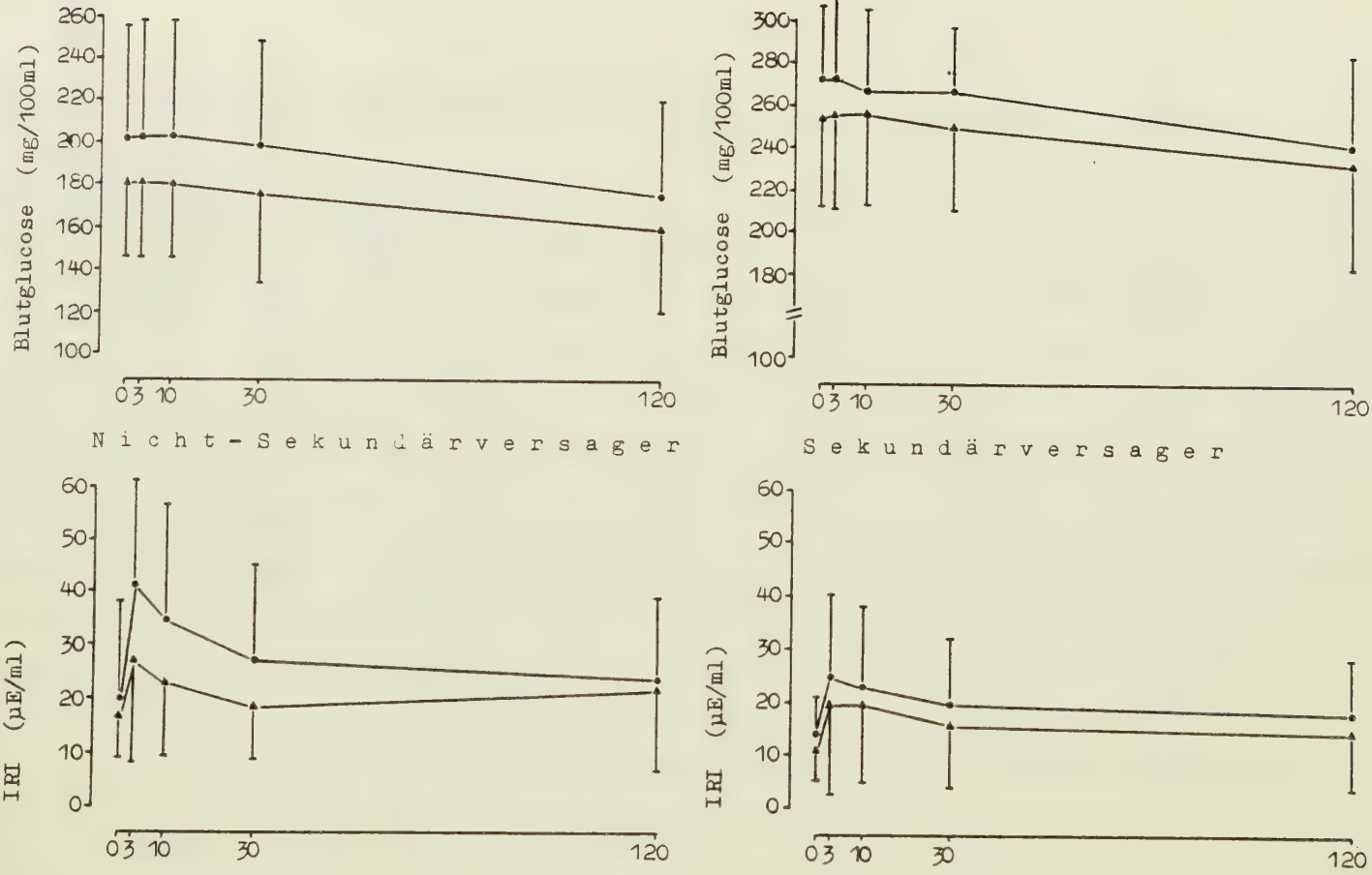


Abb. 5 : • Hyperlipidämie n = 37
▲ Keine Hyperlipidämie n = 17
• n = 26
▲ n = 47
+ : P <0,05
Blutzucker- und Seruminsulinverhalten nach i.v. 1g Tolbutamid

sichtigung des Alters zeigt Tabelle 10 und Abbildung 6. Bei Nichtsekundärversagern unter 60 Jahren bestehen signifikante Korrelationen zwischen IRI-Anstieg und Blutglucoseabfall. In der gleichen Gruppe sind bei über 60-jährigen keine Korrelationen signifikant. Im Gegensatz dazu sind bei den Sekundärversagern in beiden Altersgruppen einige Korrelationen signifikant.
In den Gruppen der über 60-jährigen liegen die IRI-Werte etwas höher als bei den unter 60-jährigen.

| | Keine Umstellung auf Insulin | | | Umstellung auf Insulin | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Gesamt-kollektiv | < 60 Jahre | ⩾ 60 Jahre | Gesamt-kollektiv | < 60 Jahre | ⩾ 60 Jahre |
| n / % | 54 | 22 / 40,7 | 32 / 59,2 | 73 | 25 / 34,2 | 48 / 65,7 |
| Alter | 61,4 ± 10,9 | 50,2 ± 5,7 | 69,1 ± 5,7 | 63,8 ± 9,4 | 53,5 ± 5,3 | 69,7 ± 6,8 |
| Jahre | 40 - 83 | 40 - 59 | 60 - 83 | 42 - 80 | 42 - 59 | 60 - 80 |
| P < 0,05 wenn r ⩾ | 0,2681 | 0,4227 | 0,3494 | 0,2303 | 0,3961 | 0,2845 |
| BZ-Abfall 30' zu IRI-Anstieg 3' | 0,2897 * | 0,5245 * | 0,2334 | 0,07 | 0,1905 | 0,1060 |
| -"- 120' zu -"- 3' | 0,3841 * | 0,7130 * | 0,2771 | 0,2313 * | 0,2333 | 0,2932 * |
| -"- 30' zu -"- Max. | 0,2647 | 0,4834 * | 0,2006 | 0,003 | 0,2174 | 0,02 |
| -"- 120' zu -"- Max. | 0,3467 * | 0,6286 * | 0,2521 | 0,2597 * | 0,3666 | 0,2995 * |
| Integralfläche 0-120' : BZ zu IRI | 0,2805 * | 0,5572 * | 0,2315 | 0,2002 | 0,4205 * | 0,2247 |

* : Signifikant

Tabelle 10 : Korrelationen zwischen Seruminsulinanstieg und Blutglucoseabfall bei Patienten ohne und mit Sekundärversagen unter Berücksichtigung des Alters.

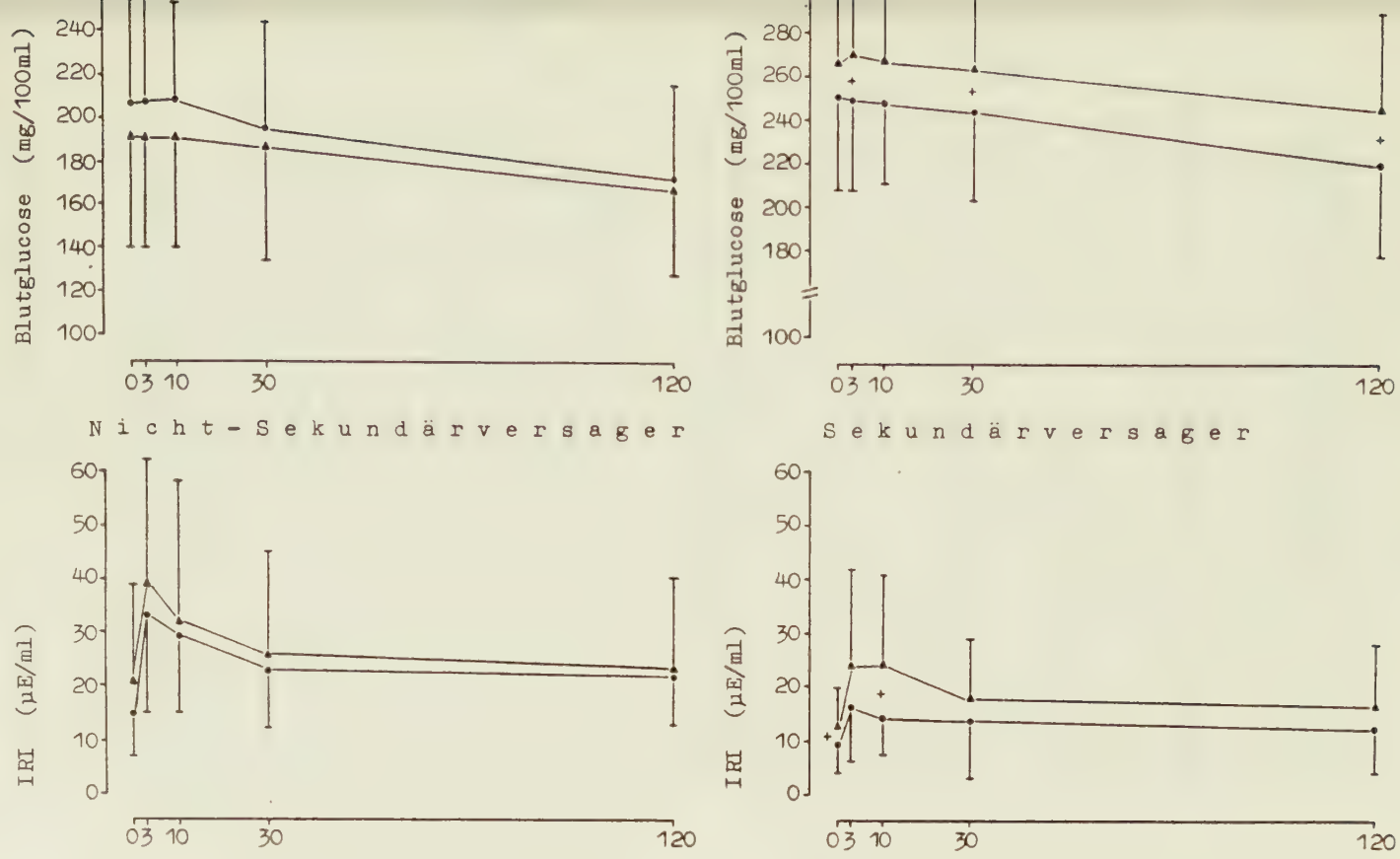


Abb. 6 : • Alter < 60 Jahre n = 22 • n = 25

▲ Alter ⩾ 60 Jahre n = 32 ▲ n = 48 + : P<0,05

Blutzucker- und Seruminsulinverhalten nach i.v. 1g Tolbutamid

## 5.3. Zur Fragestellung des Insulinbedarfs in Abhängigkeit von der stimulierbaren Insulinmenge im Test bei Sekundärversagern

### 5.3.1. Korrelation zwischen Seruminsulin und Insulindosis

Tabelle 11 zeigt im Gesamtkollektiv der Sekundärversager (n = 73) signifikante Korrelationen zwischen IRI-Anstieg 3 Minuten bzw. IRI-Integralfläche und Insulinbedarf. Bei Patienten mit Adipositas und/oder Hyperlipoproteinämie bestehen solche Korrelationen nicht, auch nicht bei der Untergruppe der Nichtadipösen, wohl aber bei normolipämischen Patienten. Bemerkenswerterweise sind alle signifikanten Korrelationen positiv, d.h. je größer die stimulierte endogene Insulinsekretion desto höher der Insulinbedarf.

### 5.3.2. Korrelation zwischen Seruminsulin und Insulindosis bei Unterteilung des Kollektivs nach dem Insulinsekretionsverhalten

Es ist allgemein akzeptiert, daß die ß-Zellinsuffizienz für die Entwicklung des Sekundärversagens als Hauptursache verantwortlich zu machen ist und daß das exogene Insulin zur weiteren Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Stoffwechsellage benötigt wird. Um zu prüfen, ob der Insulinbedarf steigt, je weniger Insulin durch Stimulation aus der Reserve noch freigesetzt werden kann, wurde der Insulinbedarf bei Sekundärversagern, die nach der IRI-Integralfläche und nach dem maximalen IRI-Anstieg im Test eingeteilt waren, geprüft. Im Vergleich zu den Gesunden, deren IRI-Integralfläche etwa 1.300 uE x $ml^{-1}$ x Min. ausmacht, hatten 22 Patienten eine geringere Insulinsekretion mit IRI-Integralflächen unterhalb 1.300 uE x $ml^{-1}$ x Min. (Tabelle 12), wobei jedoch nur 8 Patienten insgesamt im Test keinen IRI-Anstieg aufweisen (Tabelle 13).

| | Gesamt | Adipositas u. Hyperlipidämie | | Adipositas | | Hyperlipidämie | | Alter | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nein | ja | nein | ja | nein | ja | < 60 J. | ≥ 60 J. |
| n | 73 | 27 | 17 | 36 | 37 | 47 | 26 | 25 | 48 |
| P < 0,05 wenn r ≥ | 0,2303 | 0,3809 | 0,4821 | 0,3291 | 0,3246 | 0,2875 | 0,3882 | 0,3961 | 0,2845 |
| Insulindosis zu IRI-Anstieg 3' | 0,2403* | 0,3235 | 0,01 | 0,1932 | 0,2436 | 0,3991* | 0,04 | -0,1920 | 0,3100* |
| -"- zu -"- Max. | 0,1648 | 0,2107 | -0,1526 | 0,1417 | 0,1436 | 0,3088* | -0,1182 | 0,09 | 0,1932 |
| -"- zu IRI-Integralfläche | 0,2539* | 0,3202 | 0,1525 | 0,2100 | 0,2389 | 0,3236* | 0,06 | 0,2141 | 0,2129 |
| -"- zu BZ-Abfall 120' | 0,01 | 0,05 | 0,1820 | 0,07 | 0,04 | 0,06 | 0,01 | 0,02 | 0,06 |
| -"- zu BZ-Integralfläche | 0,03 | 0,02 | 0,2469 | 0,07 | 0,1279 | 0,004 | 0,01 | 0,1398 | 0,07 |

* : Signifikant

Tabelle 11: Korrelationen zwischen Insulinsekretion, Blutglucoseabfall und Dosierung exogenes Insulins bei der Therapie bei 73 Sekundärversagern unter Berücksichtigung von Fettsucht, Serumlipiden und alter.

Erwartungsgemäß ist bei diesen Patienten, deren eigene Insulinproduktion nicht mehr ausreichend gewährleistet ist, eine signifikante negative Korrelation zwischen IRI-Anstieg und Insulinbedarf nachzuweisen. D.h. je geringer die Sekretion, desto größer der Bedarf an exogenem Insulin. Diese Aussage trifft aber nur für die frühe Phase der Insulinsekretion zu. Eine positive Korrelation von maximalem IRI-Anstieg zur Insulindosis findet sich bei Patienten, bei denen die IRI-Integralfläche besonders groß ist.

### 5.3.3. Korrelation zwischen Seruminsulin und Insulindosis bei Unterteilung des Kollektivs nach Blutglucoseabfall

Die Berechnung der Korrelation bei Unterteilung des Kollektivs nach Blutglucoseabfall bei 120 Minuten ergab keine neuen Ergebnisse (Tabelle 14).

| | IRI-Intergralfläche 0 - 120' ** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0-1300 | 1300-2400 | 2400-4800 | ab 4800 |
| n | 22 | 28 | 17 | 6 |
| P < 0,05 wenn r > | 0,4227 | 0,3739 | 0,4821 | 0,8114 |
| Insulindosis zu IRI-Anstieg 3' | -0,4620* | 0,1477 | 0,06 | 0,6423 |
| -"- zu IRI-Anstieg Max. | -0,4329* | 0,09 | -0,3249 | 0,9423* |
| -"- zu IRI-Integralfläche | 0,2241 | 0,3366 | 0,02 | -0,4007 |
| -"- zu BZ-Abfall 120' | 0,03 | -0,2312 | 0,3786 | -0,6305 |
| -"- zu BZ-Integralfläche | 0,03 | -0,1621 | 0,2787 | -0,6552 |

* : Signifikant ** : uE x $ml^{-1}$ x Min.

Tabelle 12 : Korrelationen zwischen Seruminsulin und Insulindosis (bei Entlassung) bei 73 Sekundärversagern. Die Gruppierung der Patienten erfolgt nach der IRI-Intergralfläche.

| | IRI-Anstieg Maximum (µE/ml) : | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 < | 1-10 | 11-20 | 21-30 | ab 31 |
| n | 8 | 28 | 19 | 9 | 9 |
| P < 0,05 wenn r ≥ | 0,7067 | 0,3739 | 0,4555 | 0,6664 | 0,6664 |
| Insulindosis zu IRI-Anstieg 3' | -0,9685* | 0,06 | 0,04 | 0,6591 | 0,5586 |
| -"- zu IRI-Anstieg Max. | -0,9554* | -0,1418 | 0,01 | 0,3649 | 0,5701 |
| -"- zu IRI-Integralfläche | 0,3845 | 0,3566 | 0,3818 | -0,2470 | 0,03 |
| -"- zu BZ-Abfall 120' | -0,1428 | -0,2195 | 0,2916 | -0,4539 | 0,09 |
| -"- zu BZ-Integralfläche | -0,2233 | 0,05 | 0,4058 | -0,3200 | 0,06 |

* : Signifikant

Tabelle 13 : Korrelationen zwischen Seruminsulin und Insulindosis (bei Entlassung) bei 73 Sekundärversagern. Die Gruppierung der Patienten erfolgt nach dem maximalen IRI-Anstieg im Test.

| | Blutglucoseabfall 120' (mg%) | |
|---|---|---|
| | bis 20 | ab 21 |
| n | 20 | 53 |
| $P < 0,05$ wenn $r \geq$ | 0,4438 | 0,2706 |
| Insulindosis zu BZ-Abfall 120' | 0,04 | - 0,1797 |
| -"- zu BZ-Integralfläche | 0,1567 | - 0,1352 |

* : Signifikant

Tabelle 14 : Korrelationen zwischen Blutglucoseabfall und Dosierung exsogenes Insulins bei der Therapie bei 73 Sekundärversagern unter Berücksichtigung des Blutglucoseabfall bei 120' im Test.

## 6. DISKUSSION

Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung oral mit Sulfonylharnstoffen behandelter Diabetiker stellte sich häufig die Frage, ob ein Versagen der oralen Antidiabetika vorliegt oder die Stoffwechselentgleisung Folge zusätzlicher diabetogener Einflüsse, wie z.B. Diätfehlern, Hyperlipoproteinämien, Endokrinopathien, Infekten u.a. ist. Speziell die Frage von Diätfehlern ist ambulant oft schwierig zu klären. Es besteht daher der Wunsch nach einer verlässlichen Diagnose des Sekundärversagens der Sulfonylharnstoffe.

Sulfonylharnstoffe sollen über eine Stimulation der B-Zellen wirken (Beta-zytotroper Effekt) (16, 42). Als weiterer antidiabetischer Effekt wird eine bessere Insulinbindung an die Insulinrezeptoren der Zellmembran diskutiert (1, 14, 58). Ungeachtet dieses zweiten Angriffspunktes scheint eine erfolgreiche orale Therapie aber nur möglich, wenn die Freisetzung endogenen Insulins stimuliert werden kann (41, 42).

Obwohl Sulfonylharnstoffe therapeutisch oral eingesetzt werden, sind Insulinsekretionsteste nur bei i.v.-Applikation sinnvoll (25). Die Aussagekraft dieses Testes soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Über Erfahrungen mit dem i.v.-Tolbutamidtest bei 127 Patienten mit dem Verdacht auf Sekundärversagen der Sulfonylharnstoffe wird berichtet. Von diesen erwiesen sich aufgrund des klinischen Verlaufs 54 Patienten als oral noch befriedigend einstellbar, während bei 73 Patienten ein Sekundärversagen vorlag.

Bei Verdacht auf Sekundärversagen der Sulfonylharnstoff-

therapie kann aufgrund der untersuchten Kriterien - Abfall der Blutglucosekonzentration, Anstieg der IRI-Konzentration nach 1g Tolbutamid i.v. - keine sichere Entscheidung darüber gefällt werden, ob Insulinbedürftigkeit vorliegt oder nicht. Zwar unterscheiden sich die Kollektive der nach klinischen Parametern sekundär insulinbedürftigen von den weiterhin ausreichend mit Sulfonylharnstoffen einstellbaren Patienten, sowohl in der Höhe der Blutglucose als auch der IRI-Werte im Verlauf des Testes signifikant, die Streubereiche überschneiden sich jedoch soweit, daß im Einzelfall keine Aussage gemacht werden kann. Besonders hohe Blutglucosekonzentrationen und das Fehlen einer Stimulation der IRI-Sekretion sind lediglich als Hinweise auf das Vorliegen eines Sekundärversagens zu werten. So wiesen z.B. 34,6 % der Nicht-Sekundärversager einen maximalen IRI-Anstieg von weniger als 10 µE/ml auf, während 24,6 % der später auf Insulin umgestellten einen IRI-Anstieg von mehr als 20 µE/ml hatten. Die IRI-Sekretion erlaubt also keine verbindliche Aussage.

Das ist zunächst überraschend, da das Sekundärversagen pathophysiologisch durch eine zunehmende Beta-Zellinsuffizienz erklärt wird (36, 41). Man muß jedoch berücksichtigen, daß beim Typ II-Diabetiker die Insulinwirkung auf die periphere Glucoseutilisation verändert ist (4, 5, 11, 40). Zwar finden sich im Gesamtkollektiv signifikante Korrelationen zwischen IRI-Anstieg und Blutglucoseabfall. Es gibt aber Patienten, bei denen eine deutliche IRI-Stimulation keinen oder nur einen geringen Blutglucoseabfall hervorruft. Eine Diagnostik, die sich auf IRI-Werte stützt, setzt einen störungsfreien Regelkreis zwischen Insulin und Blutglucose voraus. Das ist bei einer großen Zahl von Patienten, die mit Verdacht auf Sekundärversagen untersucht werden, nicht der Fall.

Überraschend scheint auch der Umstand, daß die Blutglucosewerte selbst, also jene Größe, deren Verbesserung man vorderhand anstrebt, keinen Aufschluß über ausreichende Effekte von Sulfonylharnstoffen auf die Insulinsekretion geben. 14 von 73 Sekundärversagern (19,1 %) hatten einen Blutglucoseabfall von mehr als 20 mg/dl, obwohl kein IRI-Anstieg zu verzeichnen war. Ein langfristiger, also in dem relativ kurzen Test nicht erfaßbarer peripherer Effekt der Sulfonylharnstoffe auf die Glucoseutilisation wird derzeit kontrovers diskutiert (6, 8, 24, 54).
Bei den Nicht-Sekundärversagern hatten nur 7,4 % (4 von 54 Patienten) einen Blutglucoseabfall von mehr als 20 mg/dl ohne IRI-Anstieg. Immerhin findet man auch Nicht-Sekundärversager ohne IRI-Anstieg. Der Umstand, daß auch ohne Anstieg der IRI-Sekretion ein merklicher Blutglucoseabfall eintreten kann, läßt es zweifelhaft erscheinen, ob dieser von der Insulinsekretion unabhängige Blutglucoseabfall überhaupt ein Sulfonylharnstoffeffekt ist.

Es ist allerdings damit zu rechnen, daß eine mangelnde periphere Wirkung des Insulins ein Faktor ist, der sich ändert. So könnte z.B. eine strengere Diät unter stationären Bedingungen zu einer Besserung des Stoffwechsels und damit zur Verminderung der peripheren Resistenz führen. Zwar wurde auch aus diesem Grunde der Tolbutamidtest erst einige Tage nach der stationären Aufnahme durchgeführt, jedoch liegen zu diesem Problem noch keine Untersuchungen vor. Es ist demnach denkbar, daß der i.v.-Tolbutamidtest zwar die aktuelle Situation wiederspiegelt, jedoch Änderungen im Verhalten der Insulinsekretion und der peripheren Wirkung des Insulins erreicht werden können, die für die langfristige Beurteilung der Sulfonylharnstofftherapie entscheidend sind. So könnte es zu einer Erholung der B-Zellsekretion kommen. Bei der Hyperlipoproteinämie, einer der Faktoren, die zur verminderten peripheren Insulin-

wirkungen führen können, beobachtete man ,daß eine deutliche Senkung vor allem der Triglyceride, allein durch die Diät bei stationärem Aufenthalt stattfand.
Zur Klärung dieser Probleme könnten Longitudinalstudien mit wiederholten Tolbutamidtests und Beobachtungen der Insulinresistenz mit geeigneten Systemen unter euglykämischen Bedingungen mit Bestimmung des freien Insulins durchgeführt werden.

Erwartungsgemäß ist beim Vorliegen von Adipositas und Hyperlipoproteinämie die Korrelation zwischen Insulinanstieg und Blutglucoseabfall schlecht; sie ist nicht signifikant (Tab. 7). Diese Patienten weisen "hyperinsulinämische" IRI-Werte bei gleichzeitig hohen Blutzuckerwerten auf. Patienten mit Adipositas und Hyperlipoproteinämie finden sich in der Gruppe der Nicht-Sekundärversager zu 61,1 %, in der Gruppe der Sekundärversager zu 23,2 %. Da diese beiden Resistenzfaktoren einer Therapie gut zugänglich sind, bietet sich eine Erklärung dafür an, daß bei diesen Patienten trotz des zunächst naheliegenden Verdachts häufig kein Sekundärversagen vorlag.
Bei Betrachtung des Teilkollektivs der Sekundärversager wurde eine signifikante Korrelation zwischen IRI-Anstieg und Blutglucoseabfall gerade bei Vorliegen von Adipositas und Hyperlipoproteinämie gefunden. Dieses Ergebnis ist überraschend und verlangt nach einer genaueren Analyse des Einflusses von Adipositas und Hyperlipoproteinämie auf die Insulinempfindlichkeit der Peripherie.
Zu berücksichtigen ist desweiteren, daß bei Fehlen einer stimulierbaren Insulinsekretion gleichbleibende Insulin- und Blutglucosewerte eine gute Korrelation ergeben, ohne daß diese gute Korrelation Ausdruck einer Insulinwirksamkeit ist. Tatsächlich jedoch ist die Stimulierbarkeit der Insulinsekretion im Kollektiv der Sekundärversager mit Adipositas und Hyperlipidämie besser als in dem der Sekundärversager ohne Adipositas und Hyperlipidämie (Abb. 3).

Betrachtet man ein Kollektiv von Adipösen ohne Berücksichtigung der Hyperlipoproteinämie, (adipöse Nicht-Sekundärversager: 77,7 %, adipöse Sekundärversager: 50,6 %), so zeigt diese Gruppe erwartungsgemäß basal und nach Stimulation höhere IRI-Werte als die Gruppe ohne Adipositas. Signifikant sind diese Unterschiede in der Gruppe der Sekundärversager. Offenbar liegt gerade bei den nicht adipösen Sekundärversagern häufig eine Beta-Zellinsuffizienz ohne wesentliche Insulinresistenz vor. Es ist dies die Gruppe mit den niedrigsten IRI-Basal- und Stimulationswerten (Abb. 4).
Bei den Sekundärversagern werden signifikante Korrelationen zwischen IRI-Anstieg und Blutglucoseabfall nur bei Normgewichtigen gefunden. Bei den Nicht-Sekundärversagern finden sich signifikante Korrelationen dagegen nur bei Adipösen (Tab. 8). In der letzteren Gruppe wird offenbar die Insulinresistenz durch die stark erhöhten Insulinwerte ausgeglichen. Die schlechtere Korrelation bei nicht adipösen Nicht-Sekundärversagern weist möglicherweise auf einen Insulinresistenzfaktor hin, der unabhängig von Adipositas und Hyperlipoproteinämie ist.

Analog der Adipositas ist die Hyperlipoproteinämie zu beurteilen. Im Teilkollektiv mit Hyperlipoproteinämie findet man signifikante Korrelationen zwischen dem IRI-Anstieg und dem Blutglucoseabfall (Tab. 9). Dies trifft sowohl für die Sekundärversager als auch für die Nicht-Sekundärversager zu. Bei Hyperlipoproteinämie sind erwartungsgemäß die IRI-Werte erhöht (Abb. 5). Auch hier dürfte es so sein, daß im Teilkollektiv mit Hyperlipoproteinämie die noch gute Sekretionsleistung der Betazellen letztendlich den Resistenzfaktor übertreffen und so zu einem korrelierenden Blutglucoseabfall führen. Bei den Nicht-Sekundärversagern sind 68,5 % Hyperlipoproteinämiker, bei den Sekundärversagern 35,6 %.

Eine zusammenfassende Betrachtung der Faktoren Adipositas und Hyperlipoproteinämie ergibt, daß jeder der Faktoren zu einer Hyperinsulinämie führen kann. Bei Vorliegen eines Faktors ist die Korrelation IRI zu Blutglucose während des Testes noch signifikant, beim Zusammentreffen beider Faktoren wird sie verschlechtert und ist nicht mehr signifikant. Beide Faktoren sind häufiger im Kollektiv der Nicht-Sekundärversager vorhanden (61,1 %), sind auch in der Gruppe der Sekundärversager noch relativ häufig (23,2 %). Adipositas findet man in der Durchschnittsbevölkerung westlicher Industrienationen zu 20-45 % (29), Hyperlipoproteinämie zu 14-24 % (62).
Daß auch bei Fehlen von Adipositas und Hyperlipoproteinämie Insulinresistenz vorkommt, weist auf einen weiteren Faktor hin, der die Insulinwirkung mindert. Er ist in Kollektiven ohne Adipositas und Hyperlipoproteinämie relativ wichtig, weil er hier einen wesentlichen Anteil an den Vorgängen hat, die zum Verdacht auf Sekundärversagen führten. Der zusätzliche Resistenzfaktor besteht offenbar nicht in Zusammenhang mit einer Hyperinsulinämie. Postrezeptordefekte werden in diesem Zusammenhang diskutiert.

Bei der Betrachtung von Kollektiven mit einem Alter von unter 60 Jahren einerseits und 60 und mehr Jahren andererseits zeigt sich, daß in der älteren Gruppe eine Tendenz bei den Nicht-Sekundärversagern zu hyperinsulinämischen IRI-Werten besteht (Abb. 6). Bei den Nicht-Sekundärversagern finden sich signifikante IRI-Blutglucose-Korrelationen andererseits nur in der Gruppe der unter 60-jährigen. Hier kann ein Resistenzfaktor diskutiert werden, der mit zunehmendem Alter vermehrt anzutreffen ist und mit einer Hyperinsulinämie einhergeht. Adipositas und Hyperlipoproteinämie kämen hierfür in Frage. Interessanterweise sind beide Faktoren aber bei höherem Lebensalter weniger häufig anzutreffen. Nicht-Sekundärversager unter 60 Jahre haben

in 91 % der Fälle eine Adipositas und in 82 % der Fälle eine Hyperlipoproteinämie. Dagegen finden sich bei Nichtsekundärversagern über 60 Jahre nur in 69 % eine Adipositas und in 59 % eine Hyperlipoproteinämie.

Von prognostischer Bedeutung ist die Korrelation zwischen Seruminsulin im Tolbutamidtest und der später notwendigen Insulindosis. Bei Sekundärversagern ist diese Korrelation positiv, d.h. bei hoher Restsekretion sind auch hohe Insulindosen notwendig (Tab. 11). Es sind jedoch auch in diesem Kollektiv Adipositas und Hyperlipoproteinämie sehr häufig. Nur 36,9 % haben weder Adipositas noch Hyperlipoproteinämie. Das Sekundärversagen bei hoher Insulinsekretion ebenso wie die hohen notwendigen Insulindosen sind Ausdruck einer Resistenz. Zum Zeitpunkt der Entlassung waren 4 von 37 vormals Adipösen inzwischen normalgewichtig, jedoch waren bei Entlassung nur noch bei 6 von 26 Patienten mit Hyperlipoproteinämie die Lipide erhöht. Genauere Aussagen zu diesem Problem der Insulinresistenz können jedoch nur mittels genauer Erfassung der Insulinempfindlichkeit z.B. in einem Resistenztest gemacht werden.
Einen Anhaltspunkt zum späteren Insulinbedarf gibt jedoch die Unterteilung des Kollektivs nach der Größe der IRI-Intergralflächen (Tab. 12): Hier ist die erwartete negative Korrelation - je größer die Restsekretion, desto niedriger die benötigte Insulindosis - nur bei dem Teilkollektiv mit subnormaler IRI-Integralfläche vorhanden. Eine positive Korrelation findet sich beim Teilkollektiv mit ausgeprägter Hyperinsulinämie. Zu ähnlichen Ergebnissen führt eine Aufteilung in Teilkollektive nach der Höhe des maximalen IRI-Anstiegs. Insgesamt gesehen sind die Daten jedoch zu wenig einheitlich, um eine klare Aussage zuzulassen.

Die Fragestellungen dieser Untersuchungen müssen daher wie folgt beantwortet werden:

1) Der Tolbutamidtest bietet eine Hilfe bei der Indikationsstellung der Insulintherapie, kann jedoch nicht allein zur Indikationsstellung herangezogen werden. Keiner der gemessenen Parameter ist für ein Sekundärversagen beweisend (sofern man Sekundärversagen als nicht ausreichende Sulfonylharnstoffwirksamkeit im klinischen Therapieversuch definiert).

2) Es bestehen Korrelationen zwischen IRI und Blutglucose im Tolbutamidtest bei Typ II-Diabetikern. Diese können jedoch nicht einheitlich beurteilt werden. Vorliegen von Adipositas und Hyperlipoproteinämie beeinflußt die Korrelation von IRI und Blutglucose. Außerdem bestehen weitere Faktoren, die die Insulinwirksamkeit beeinflußen. Unter diesen Aspekten ist die Messung von IRI vor allem dann wichtig, wenn therapierbare Resistenzfaktoren wie Adipositas und Hyperlipoproteinämie vorliegen. In diesem Fall kann bei deutlichem IRI-Anstieg oder Hyperinsulinämie mit Sekretionsstarre ein weiterer Therapieversuch mit Sulfonylharnstoffen durchaus lohnend sein, auch wenn die Blutglucose vor Therapie dieser Resistenzfaktoren nicht abfällt.

3) Es besteht keine Beziehung zwischen der IRI-Sekretion im Test und der späteren erforderlichen Insulindosis. Verläßliche Vorhersagen für die spätere Insulindosis sind aufgrund des Testes nicht möglich.
Hohe Insulindosen können sowohl bei niedriger endogener Restsekretion als auch bei guter Restsekretion mit therapieresistenten oder nicht therapierten Resistenzfaktoren notwendig sein.

Die Durchführung des Tolbutamidtestes stellt also durchaus eine diagnostische Hilfe dar, wenngleich der Test allein keine Entscheidung zuläßt. Bei Vorliegen von Adipositas und Hyperlipoproteinämie ist eine Wiederholung des Testes

nach erfolgter Therapie dieser Erkrankung sinnvoll, da nach Wegfall der Resistenzfaktoren die Korrelation IRI/Blutglu - cose besser werden kann. Darüberhinaus könnte eine Erholung der Betazellfunktion zu einer besseren IRI-Sekretion führen.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde die Aussagekraft des i.v.-Tolbutamidtestes. Gesondert berücksichtigt wurde hierbei das Vorliegen von Adipositas, Hyperlipoproteinämie und das Alter. Es wurden Tolbutamidtests von 127 Patienten, die mit dem Verdacht auf Sekundärversagen in unsere Klinik kamen, ausgewertet. Aufgrund des klinischen Verlaufs erwiesen sich 54 Patienten als oral noch befriedigend mit Sulfonylharnstoffen einstellbar, während bei 73 Patienten ein Sekundärversagen vorlag.

Es konnte gezeigt werden, daß diese beiden Kollektive im Verlauf des Testes signifikant unterschiedliche Blutglucose- und IRI-Werte aufweisen, jedoch überschneiden sich die Streubereiche, so daß im Einzelfall der Test keine zuverlässige Aussage darüber zuläßt, ob ein Sekundärversagen vorliegt oder nicht. Besonders hohe Blutglucosekonzentrationen und das Fehlen einer Stimulation der IRI-Sekretion sind lediglich als Hinweise auf das Vorliegen eines Sekundärversagens zu werten.

Bei Vorliegen von Adipositas und Hyperlipoproteinämie ist die Korrelation zwischen Insulinanstieg und Blutglucoseabfall schlecht. Diese Kollektive weisen "hyperinsulinämische" IRI-Werte bei gleichzeitig hohen Blutzuckerwerten auf. Adipositas und Hyperlipoproteinämie sind bei Nicht-Sekundärversagern deutlich häufiger als bei Sekundärversagern. Im Teilkollektiv der Sekundärversager wird allerdings eine signifikante Korrelation zwischen IRI-Anstieg und Blutglucoseabfall trotz des Vorliegens von Adipositas und Hyperlipoproteinämie gefunden.

Adipositas und Hyperlipoproteinämie können auch als Einzelfaktoren jeweils Hyperinsulinämie und eine Insulinresistenz bewirken. Häufig kann jedoch, vor allem bei Nicht-Sekundärversagern die Korrelation zwischen Blutglucoseabfall und IRI-Anstieg noch gut sein. Das dürfte auf eine noch gute

Sekretionsleistung der Beta-Zellen zurückzuführen sein, die letztendlich den Resistenzfaktor übertrifft. Bei Zusammentreffen beider Faktoren wird eine signifikante Korrelation des IRI zur Blutglucose nicht mehr beobachtet. Schlechte Korrelationen zwischen Blutglucose und dem IRI bei Fehlen von Adipositas und Hyperlipoproteinämie dürften auf einem weiteren Resistenzfaktor beruhen. Dieser zusätzliche Resistenzfaktor ruft keinen Hyperinsulinismus hervor.

Die im Test gemessene Freisetzung von IRI läßt keinen Schluß auf die spätere Insulindosis zu. Einerseits kann zwar eine gute IRI-Sekretion eine niedrige Insulindosis bedingen, andererseits sind hohe IRI-Werte im Test oft Ausdruck einer Insulinresistenz. Im letzteren Falle sind dann auch hohe Insulindosen notwendig.

Als Ergebnis kann festgehalten werden, daß der Tolbutamidtest eine Hilfe bei der Indikationsstellung der Insulintherapie bietet, jedoch nicht allein zur Indikationsstellung ausreicht. Bei Vorliegen von Resistenzfaktoren kann eine Wiederholung des Testes nach Ausschaltung der Resistenzfaktoren nützlich sein.

## 8. LITERATUR

1) Bachmann,W.,Halsbeck,M.,Böttger,I.,Mehnert,H.: Zur extrapankreatischen Wirkung der Sulfonylharnstoffe: Wirkung von Gliquidon auf Insulin und Glucagonrezeptoren der Leber. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.85(1979),997.

2) Beyer,J.,Ewald,W.,Kunkel,W.,Wolf,E.,Schöffling,K.: Fortschritte der Diabetes-Therapie durch Behandlung mit Glibenclamid und Phenformin. Dtsch.Med.Wschr.96(1971), 728.

3) Böttiger,L.E.,Carlson,L.A.: Relation between serum cholesterol and triglyceride concentration and haemoglobin values in non-anaemic healthy persons. Brit.med.J.1972 III,731.

4) Bornstein,J.,Lawrence,R.D.: Plasmainsulin in human diabetes. Brit.med.J.2(1951).

5) Bornstein,J.,Lawrence,R.D.: Two types of diabetes with and without available plasmainsulin. Brit.med.J.1(1951), 732.

6) Büber,V.,Chabot,V.,Vannotti,A.: Neue Aspekte der oralen Sulfonylharnstofftherapie im Hinblick auf die Veränderungen des Blutzuckers, der oralen Glucosetoleranz und des Seruminsulins. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.76(1970), 428.

7) Chlouverakis,C.,Jarrett,R.J.,Keen,H.: Glucose tolerance, age and circulating insulin. Lancet 1967 I.806.

8) Creutzfeldt,W.: Current views on the mode of action of hypoglycemic sulfonamides. Acta diabet.lat.6,Suppl.1 (1969),201.

9) Crockford,P.M.,Harbeck,R.J.,Williams,R.T.: Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immunoreactive insulin. Lancet 1966 I,465.

10) Davidson,P.C.,Albrink,M.J.: Insulin resistence in hyperglyceridemia. Metabolism14(1965),1059.

11) Daweke,H.,van Landeghem,H.,Winkelmann,W.,Bach,I.: Der Einfluß der Adipositas auf die insulinähnliche Aktivität und physiologische Insulinreserve beim Alters-Diabetes. Klin.Wschr.43(1965),190.

12) Daweke,H.,Liebermeister,H.,Grüneklee,D.,Oberdisse,K.: Die Insulinsekretion bei Adipositas und Diabetes. Med.Welt.20(1969),1872.

13) Ehrhard,G.: Über neue peroral Wirksame blutzuckersenkende Substanzen. Naturwissenschaften.43(1956),93.

14) Feinglos,M.N.,Lebovitz,H.E.: Sulfonylureas increase the number of insulin receptors. Nature.276(1978),184.

15) Franke,H.,Fuchs,J.: Ein neues antidiabetisches Prinzip. Dtsch.Med.Wschr.80(1955),1449.

16) Fussgänger,R.D.,Goberna,R.,Hinz,M.,Jaros,P.,Karsten,C., Pfeiffer,E.F.,Raptis,S.: Comparative studies on the dynamics of insulin secretion following HB 419 and Tolbutamide on the perfused rat pancreas and the perfused isolated pieces and islets of rat pancreas. Horm.Metab. Res.Suppl.ad1(1969),34.

17) Gries,F.A.: Wechselbeziehung zwischen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel - Untersuchungen zu Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Fettgewebsstoffwechsel. Habilitationsschrift(1967),Düsseldorf.

18) Gries,F.A.,Berchtold,P.,Berger,M.: Adipositas, Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Springer,Berlin-Heidelberg-New York,1976.

19) Gries,F.A.,Daweke,H.,Liebermeister,H.: Diabetes mellitus bei Fettsucht. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.76(1970),51.

20) Gries,F.A.,Englhardt,A.,Cramer,M.,Jahnke,K.: Metabolite des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel bei normgewichtigen Stoffwechselgesunden sowie bei Adipösen und Diabetikern.Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.76(1970),371.

21) Gries,F.A.,Oberdisse,K.: Fettstoffwechselstörung und Diabetes mellitus. Dtsch.med,Wschr.95(1970),727.

22) Grüneklee,D.,Gries,F.A.,Preiss,H.,Jahnke,K.,Daweke,H.: Seruminsulin bei essentiellen und Alkohol-induzierten Hyperlipämien. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.75(1969),875.

23) Halsbeck,M.,Pröls,H.,Löffler,G.,Mehnert,H.: Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des 3-Std-Blutglucosewertes und der Seruminsulinkonzentrationen im oralen Glucosetoleranztest.Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 81(1975),1497.

24) Haupt,E.,Cordes,U.,Petzoldt,R.,Beyer,J.,Schöffling,K.: Untersuchungen zur Frage des Langzeiteffektes von blutzuckersenkenden Sulfonamiden auf Glucosetoleranz und Insulinsekretion bei erwachsenen Diabetikern. Verh. Dtsch.Ges.inn.Med.79(1973),1216.

25) Haupt,E.,Köberlich,W.,Rosack,C.,Cordes,U.,Beyer,J., Schöffling,K.: Zur Frage der Insulinsekretion nach oraler und i.v. Applikation verschiedener Sulfonylharnstoff-Derivate der 1. und 2. Generation in äquipotenter Dosierung. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.78(1972),1272.

26) Haupt,E.,Petzoldt,R.,Probst,S.,Schöffling,K.: oraler Glucosetoleranztest mit oder ohne Seruminsulinbestimmung? Dtsch.med.Wschr.106(1981),798.

27) Jahnke,K.,Miss,H.D.,Drost,H.: Kriterien und Bewertung der Diabeteseinstellung. Dtsch.med.Wschr.99(1974),870.

28) Kashiwagi,S.,Fischer,I.,Jahnke,K.: Zur Frage der sog. Normalwerte der Cholesterin-, Triglycerid- und Harnsäurekonzentrationen im Blut. IV.Intern.Donau-Symp. über Diabetes mellitus,Dubrovnik1975.

29) Kasper,H.,Zang,E.: Übergewicht, Grundlage und Diätprogramme für Arzt und Patienten. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1978.

30) Kränzlin,H.,Zilker,Th.,Ermler,R.,Bottermann,P.: Diabetes-Therapie in Abhängigkeit von der Insulinsekretion. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.81(1975),1478.

31) Laube,H.,Raptis,S.,Pfeiffer,E.F.: Übergewicht und Hyperinsulinismus als Folge qualitativer Ernährungsfaktoren. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.79(1973),1197.

32) Loubatieres,A.: Etude physiologique et pharmacodynamique de certains derives sulfamides hypoglycemiantes. Arch.int.Physiol.54(1946),174.

33) Maclin,E.et al: An improved algorithm for kinetic analysis for a new chemical analyzer. Clin.Chem.21(1975), 1004.

34) Mehnert,H.,Karg,E.: Glibenclamid (HB 419): ein neues orales Antidiabeticum der Sulfonylharnstoffreihe. Dtsch.med.Wschr.94(1969),819.

35) Miss,H.D.,Jahnke,K.: Zur Differentialdiagnose der Hyperlipidämie bei Diabetes mellitus. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 76(1970),415.

36) Müller,S.,Willms,B.: Sekundärversagen (SV) von Sulfonylharnstoffen (SH). Bericht aus der 17. Jahrestagung der deutschen Diabetes-Gesellschaft, Berlin Mai 1982.

37) O'Sullivan,J.B.,Mahan,C.M.,Freedlender,A.E.,Williams, R.F.: Effect of age on carbonhydrate metabolism. J.clin. Endocr.33(1971),619.

38) Otto,H.,Brinck,U.C.,Kuhlmann,V.,Spaethe,R.: Seruminsulin nach exzessiver ß-Zell-Stimulierung mit i.v. Glucose-Glucagon-Tolbutamid. Befunde bei Diabetikern in der initialen Krankheitsphase und nach langdauernder Sulfonylharnstoffbehandlung. Vortrag auf dem 8. Kongreß der deutschen Diabetes-Gesellschaft, München, 1973.

39) Perley,M.,Kipnis,D.M.: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes,15(1966), 867.

40) Perley,M.,Kipnis,D.M.: Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. J.clin.Invest.46(1967),1954.

41) Pfeiffer,E.F.: Die heutige Auffassung von der Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus. Dtsch. Ärztebl.62(1965),70.

42) Pfeiffer,E.F.,Ditschuneit,H.,Ziegler,R.: Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe makierter Glucose. IV. Die Dynamik der Insulinsekretion des Stoffwechselgesunden und des Altersdiabetikers nach wiederholter Belastung mit Glucose, Sulfonylharnstoff und menschlichem Wachstumshormon, ein Beitrag zur Pathogenese des menschlichen Altersdiabetes. Klin.Wschr.39(1961),415.

43) Pfeiffer,K.H.,Fuchs,K.J.,Michel,W.,Foerder,H.K.: Die Wirkung von intravenös und oral verabreichtem N.-Sulfonyl-N n-Butylcarbamid(BZ55) auf den Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Ärztl.Wschr. 12(1957),260.

44) Pfeiffer,E.F.,Schöffling,K.,Steigerwald,H.,Ditschuneit, H.,Heubel,F.: Die Bedeutung der einmaligen Tablettenbelastung für die Indikationsstellung der oralen Diabetestherapie. Dtsch.med.Wschr.82(1957),1544.

45) Raptis,R.,Rau,R.M.,Schröder,K.E.,Faulhaber,J.D.,Pfeiffer, E.F.: Comparative study of insulin secretion following repeated administration of glucose, tolbutamide and glibenclamide(HB419) in diabetic and nondiabetic human subjects. Horm.Metab.Res.Suppl.1(1969),65.

46) Raptis,R.,Schröder,K.E.,Pfeiffer,E.F.: Die kombienierte i.v. Glucose-Glibenclamidbelastung als Test zur Vorhersage des Erfolges der oralen Dauerbehandlung des Diabetes der Erwachsenen mit Glibenclamid. Verh.Dtsch.Ges. inn.Med.79(1973),1210.

47) Reaven,G.,Dray,J.: Effect of chlorpropamide on serum glucose and immunoreactive insulin concentrations in patients with maturity onset diabetes mellitus. Diabetes.16(1967),487.

48) Reimer,F.,Kremer,G.J.,Müller,D.: Häufigkeit von Fettstoffwechselstörung bei asymtomatischen und manifesten Diabetikern. Klin.Wschr.51(1973),973.

49) Richmond,W.: Preparation and properties of a cholesterol oxidase from nocardia sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. Clin. Chem.19(1973),1350.

50) Sachse,G.,Willms,B.: Diagnostische und prognostische Wertigkeit der Seruminsulinbestimmung nach sog. maximaler Stimulation bei drohenden Sekundärversagern der Sulfonylharnstofftherapie. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 84(1978),1195.

51) Sailer,S.: Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. Verh. Dtsch.Ges.inn.Med.76(1970),73.

52) Sauer,H.: Arztneimittelwechselwirkungen bei Diabetes mellitus unter besonderer Berücksichtigung der Pharmakokinetik der Sulfonylharnstoffe. Therapiewoche.7(1975), 767.

53) Schmidt,F.H.: Enzymatische Methode zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden. Klin. Wschr.39(1961),1244.

54) Schöffling,K.,Haupt,E.,Köberlich,W.,Beyer,J.: Neuere Erkenntnisse bei der Anwendung von blutzuckersenkenden Sulfonamiden der ersten und zweiten Generation. Klin. Wschr.51(1973),68.

55) Schwandt,P.: Die sekundären Hyperlipoproteinämie. Münch.med.Wschr.115(1973),644.

56) Sheldon,I.,Taylor,K.W.,Anderson,I.: The effect of long-term acetohexamide treatment on pancreatic islet cell funktion in maturity - onset diabetes. Metabolism.15 (1966),874.

57) Sorge,F.,Passarge,E.,Neuhaus,G.A.: Der Einfluß des Alters auf den Seruminsulinspiegel nach intravenöser Gabe von Glucose, Tolbutamid und Glucagon. Verh.Dtsch. Ges.inn.Med.83(1977),1393.

58) Sovenson,N.S.,Pedersen,O.,Lindskov,H.O.: A stimulatory effect of diet and glibenclamide on insulin sensitivity and insulin binding. Diabetologia.14(1978),271A.

59) Unger,R.H.,Madison,M.D.u.L.L.,Dallas,M.D.: A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus, evaluation of an intravenous tolbutamide response test. Diabetes.7 (1958),455.

60) Vogelberg,K.H.: Beziehung zwischen Diabetesmanifestation und Hyperlipidämiebehandlung. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 84(1978),1178.

61) Vogelberg,K.H.,Gries,F.A.: Hyperlipoproteinämie bei Diabetes mellitus. Münch.med.Wschr.115(1973),650.

62) Vogelberg,K.H.,Gries,F.A.,Jahnke,K.: Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie. In:Handb.Inn.Med.5.Aufl. BdVII/2B. Diabetes mellitus B,hrsg.von K.Oberdisse. Springer,Berlin-Heidelberg-New York 1977.

63) Wahlefeld,A.W. in Bergmeyer H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. 3.Aufl.Bd.II,Verl.Chemie Weinheim (1974),1878.

64) Weinges,K.F.: Ist eine Neuorientierung der oralen Diabetesbehandlung nötig? Med.Welt(Stuttg.)23(N.F.) (1972),949.

65) Wide,L.,Porart,J.: Radioimmunassay of protein with the use of Sephadex-coupled antibodies. Biochim.Biophys. Acta.130(1966),257.

66) Wood,P.D.S.,Stern,M.P.,Silvers,A.,Reaven,G.M.,von der Groeben,J.: The prevalence of plasma lipoprotein abnormalities in a free living population of the Central Valley California. Circulation.45(1972),114.

67) Yalow,R.S.,Berson,S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J.Clin.Invest.39(1960),1157.

Herrn Prof. Dr. F.A. Gries danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine wertvolle Unterstützung zu den theoretischen Fragestellungen.

Herrn Dr. A. Hübinger danke ich besonders an dieser Stelle für seine ständige Hilfsbereitschaft und die Anregungen bei der gesamten Durchführung dieser Arbeit.

# Lebenslauf

Am 9.5.1952 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Tjia You Tjiap und dessen Ehefrau Kwok You Nio in Bandung, Indonesien geboren.

1958 wurde ich in die Grundschule in Bandung eingeschult. Von 1965 - 1968 besuchte ich die evangelische Mittelschule. Ab 1968 ging ich zu einer katholischen Oberschule und beendete 1971 die Schule mit der Erlangung des Reifezeugnisses.

1973 verließ ich Indonesien und besuchte ein Jahr lang das Studienkolleg der Rwth Aachen. Im Winter 1974 begann ich das Medizinstudium an der Universität zu Düsseldorf. Im Frühjahr 1981 legte ich mein Staatsexamen ab.
Anschließend schreibe ich im Diabetesforschungsinstitut in Düsseldorf an meiner Dissertation.